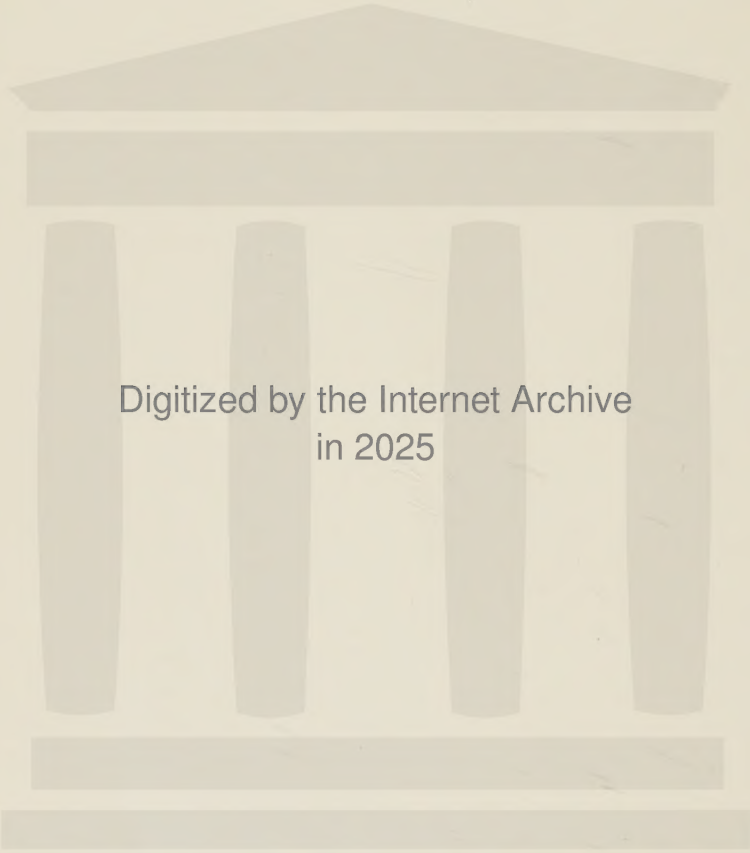


Leiden, 1963

BRONCHUSCARCINOOM

P. THOMAS

BRONCHUSCARCINOOM



Digitized by the Internet Archive
in 2025

BRONCHUSCARCINOOM

Stadiumindeling en andere factoren
die een rol spelen bij de bepaling van de prognose

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN
DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE
LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. S. DRESDEN, HOOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER
LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 19 JUNI 1963 TE 15 UUR

DOOR

PIETER THOMAS

geboren te Goirle in 1924

PROMOTOR: PROFESSOR DR. J. R. VON RONNEN

BRONCHUSCARCINOOM

Stadiumindeling en andere factoren die een rol spelen
bij de bepaling van de prognose

BRONCHIAL CARCINOMA

Stage classification and other factors which influence prognosis

РАК БРОНХОВ

Распределение стадий и другие факторы, оказывающие
влияние на прогноз.

С кратким обзором на русском и английском языках.

With a summary

РЕЗЮМЕ

Radiologie: Radiologische Afdeling, Academisch Ziekenhuis,
Leiden (hoofd: PROF. DR. J. R. VON RONNEN).
Radiologische Afdeling, Ziekenhuis Eudokia,
Rotterdam.

Statistische bewerking: DRS. J. R. ZWEERUS, Instituut voor Theoretische
Biologie, Leiden.

Tekeningen: H. BLES, Anatomisch-Embryologisch Laboratorium
der Rijksuniversiteit, Leiden.
(hoofd: PROF. DR. J. DANKMEYER).

Grafieken: J. J. MAGDELIJNS, Afdeling Interne Geneeskunde
Academisch Ziekenhuis, Leiden.
(hoofd: PROF. DR. J. MULDER).

Fotografie: C. TH. RUYGROK, Radiologische Afdeling, Acade-
misch Ziekenhuis, Leiden.

Aan mijn ouders

Aan mijn vrouw en kinderen

INHOUD

I.	Inleiding	1
II.	Classificatie van het bronchuscarcinoom	3
III.	Stadiumindelingen van het bronchuscarcinoom op basis van het T.N.M.-systeem	10
IV.	Intrathoracale lymfogene metastasering. Anatomie, aan- toonbaarheid van vergrote lymfklieren, methoden . . .	16
V.	Overzicht van gegevens uit het patiëntenmateriaal	24
VI.	Eigen gegevens over aantoonbaarheid van vergrote lymf- klieren. Methoden	32
VII.	Indeling van het patiëntenmateriaal volgens stadium . . .	36
VIII.	Overlevingscurven	40
	Histologie en prognose	40
	Stadium en prognose	43
	Tumorlokalisatie en prognose	49
	Uitbreiding, tumorgrootte en prognose	55
IX.	Samenvatting	62
	Kort overzicht statistische procedures	67
	Lijst van tabellen	68
	Literatuur	69
	Addendum	72
	Summary	78
	P E 3 I O M E	83

I. INLEIDING

Hoewel reeds vanaf 1905 (STEINTHAL) een klinische classificatie van het mammacarcinoom bestaat, vanaf 1927 (REGAUD) het cervixcarcinoom in stadia wordt ingedeeld en sinds jaren getracht wordt tot een algemeen aanvaardbare stadiumindeling van het uterus- en larynxcarcinoom te komen, vindt men slechts sporadisch pogingen het longcarcinoom klinisch te classificeren.

Voor een klinische classificatie is het noodzakelijk dat men de uitbreiding en metastasering van de tumor enigermate betrouwbaar kan bepalen. Bij een bronchuscarcinoom zijn de moeilijkheden bij het bepalen van het stadium niet groter dan bij het cervixcarcinoom. Ook bij het cervixcarcinoom is het preoperatief bepalen van de uitgebreidheid en vooral het bepalen van het al of niet aanwezig zijn van metastasen een hachelijke zaak. Bij het mammacarcinoom komt het eveneens herhaaldelijk voor dat de infraclaviculaire klieren onverwacht metastasen bevatten, of dat de preoperatieve beoordeling van de okselklieren onjuist is geweest. Mogelijk heeft ook de minder goede prognose van het bronchuscarcinoom een negatieve rol gespeeld. Toch zullen alleen behandelingsmethoden met elkaar vergeleken kunnen worden, indien het materiaal een onderlinge vergelijking toestaat. Dit geldt voor heelkundige behandelingsmethoden, maar in nog sterkere mate voor behandelingsmethoden, waar men geen controle heeft op de werkelijke uitbreiding van de tumor en de metastasen. Voordat een patiënt met een bronchuscarcinoom wordt voorgedragen voor operatie heeft reeds een selectie plaats gehad. Ook tijdens de operatie wordt nog geselecteerd, daar bij patiënten met tumoren die doorgroeien in pericard, V. cava sup. e.d. de thorax meestal onverrichterzake gesloten zal worden. Patiënten met bronchuscarcinomen die zeer ongunstige eigenschappen blijken te hebben worden uit de chirurgische statistieken geëlimineerd. Het chirurgische patiëntenmateriaal is hierdoor homogener dan dat van niet-chirurgische behandelingsmethoden. Door een verantwoorde stadiumindeling moet men trachten groepen te vormen met een zo groot mogelijke homogeniteit, waardoor vergelijking mogelijk wordt.

Na een overzicht van classificaties van het bronchuscarcinoom op histologische, anatomisch-topografische en klinische criteria worden de voorstellen voor een klinische stadiumindeling op basis van het T.N.M.-systeem besproken. Na een bespreking van literatuurgegevens over de anatomie der intrathoracale lymfklieren volgt een overzicht van het patiëntenmateriaal.

Aan de hand van een analyse van de roentgenfoto's van deze patiënten zal getracht worden te bepalen welke lymfklieren met klinisch-roentgenologische middelen aangetoond kunnen worden.

Met behulp van overlevingscurven zal getracht worden een inzicht te krijgen in de invloed van de histologische bouw, het stadium, de tumorlokalisatie en de grootte van de tumor op de prognose.

Het patiëntenmateriaal wordt gevormd door de als bronchuscarcinoom gecodeerde patiënten van de afdeling Roentgendiagnostiek van de Radiologische Afdeling van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. De patiënten waren grotendeels afkomstig van de Afdeling Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis, Leiden. Met bovengenoemde codering werd begonnen in 1953. In de eerste tijd zijn echter ook enkele patiënten gecodeerd, die in de voorafgaande jaren met succes behandeld waren en in 1953 voor controle kwamen. Uit de voorafgaande jaren ontbreken echter de patiënten die gesuïcombeerd zijn of niet voor controle kwamen. Ook de elders geanalyseerde patiënten, die uitsluitend voor operatie kwamen ontbreken.

Het uitgangsmateriaal werd voorts in belangrijke mate geselecteerd doordat alle patiënten werden afgevoerd, van wie de documentatie onvoldoende werd geacht. Ook wanneer het klinische beeld geen twijfel liet bestaan aan de diagnose bronchuscarcinoom, werd de patiënt niet opgenomen in het onderzoek als de diagnose niet histologisch of cytologisch bevestigd werd. Als voorwaarde werd gesteld dat het op grond van de klinische (bronchoscopische) en roentgenologische documentatie mogelijk moest zijn de plaats van oorsprong en/of de uitbreiding te bepalen. Dat door deze criteria patiënten met de allerongunstigste prognose ontbreken, daar zij te ziek waren voor bronchoscopisch en radiologisch onderzoek, is duidelijk.

Het betreffende weinig omvangrijke materiaal dat overbleef is echter goed gedocumenteerd en leent zich als toetssteen voor de hanteerbaarheid en bruikbaarheid van bestaande classificaties en stadiumindelingen. Of het ook bruikbaar is voor de beoordeling van behandelingsmethoden is twijfelachtig, tenzij blijkt, dat de samenstelling overeenkomt met die van materiaal uit andere klinieken.

II. CLASSIFICATIE VAN HET BRONCHUSCARCINOOM

In 1931 deelde KAUFMANN de bronchuscarcinomen op anatomische gronden in drie groepen in:

1. bronchuswandtumoren, waaronder verstaan werden tumoren, die in hun uitbreiding beperkt blijven tot de directe omgeving van de bronchus,
2. diffuus infiltrerende tumoren,
3. circumscripte tumoren midden in het longparenchym gelegen.

RABIN en NEUHOF (1934) maken een onderscheid tussen circumscripte en niet-circumscripte tumorvormen.

De *circumscripte* vorm omvat:

a. het in het parenchym gelegen carcinoom, dat meestal rond en scherp begrensd is, en meer expansief dan infiltratief zou groeien. Deze vorm zou weinig lymfkliermetastasen geven. De frequentie waarin hematogene metastasen optreden zou bij deze vorm echter hoog zijn. Rabin en Neuhof spreken met nadruk uit, dat de aanduiding parenchymcarcinoom niet op de plaats van oorsprong, maar op de ligging van het carcinoom slaat. Het parenchymcarcinoom heeft geen aantoonbare relatie met bronchi.

b. het carcinoom, dat zijn oorsprong vindt in middelkleine en kleine bronchi en meer infiltratief naar de periferie zou groeien.

De *niet-circumscripte* vorm omvat de carcinomen van hoofd- en kwabs-bronchi. Deze tumoren zouden een invasieve groei tonen en meestal massaal in regionale lymfklieren metastaseren. Hoewel zij dat niet uitdrukkelijk formuleren wekken deze auteurs de indruk, een zeker verband te zien tussen anatomische ligging en biologisch gedrag. De door deze auteurs gegeven indeling heeft een direct praktisch aspect, daar volgens de gegevens uit een latere publicatie (NEUHOF en RABIN, 1942) de prognose van het geopereerde circumscripte carcinoom aanzienlijk gunstiger is dan van het niet-circumscripte carcinoom (zie blz. 60). De verklaring van deze betere prognose zien Neuhof en Rabin in de relatief beperkte metastasering in de regionale lymfklieren.

TUTTLE en WOMACK (1934) onderscheiden tumoren uitgaande van een grote bronchus tot en met de orde van een lobaire bronchus, de *centrale tumoren*, en tumoren uitgaande van een kleinere bronchus, of van het longparenchym, de *perifere tumoren*.

BJÖRK (1947) onderscheidt nog een tussengroep:

1. centrale tumoren, gelokaliseerd in hoofd- en lobaire bronchi,
2. intermediaire tumoren, gelokaliseerd in een segmentbronchus,

3. perifere tumoren, gedefinieerd als scherp omschreven ronde tumoren gelegen in de periferie van een kwab.

De bovengenoemde indelingen berusten op topografisch-anatomische criteria. SALZER, WENZL, JENNY en STANGL (1952) hebben het *biologisch* gedrag van de tumor betrokken in hun stadiumindeling. De primaire ligging van de tumor en de relatie ten opzichte van de omgeving (mediastinum, thoraxwand, pericard enz.), de aard en de uitgebreidheid van de metastasering zijn factoren, die in belangrijke mate de operabiliteit en prognose bepalen. Door Salzer c.s. wordt de *uitbreiding van de tumor* aangeduid met letters:

- A betekent: de tumor is tot de long beperkt,
- B betekent: de tumor heeft de pleura bereikt, zonder dat het tumorweefsel de pleura doorgroeit heeft,
- C betekent: de tumor groeit door in de extrapulmonale weefsels.

De *metastasering* wordt aangeduid met cijfers:

- 0 geen metastasen,
- 1 aantasting van bronchopulmonale lymfklieren, macroscopisch of microscopisch,
- 2 carcinateuze infiltratie van de centrale hilusklieren en de tracheo-bronchiale klieren,
- 3 metastasen in paratracheale en mediastinale klieren,
- 4 lymfogene en hematogene extrathoracale metastasen.

Deze indeling spreekt aan door de hanteerbare scheiding in de codering van uitbreiding van tumorgroei en uitgebreidheid van metastasering. Het is echter een typisch *chirurgische* stadiumindeling, ten dele gebaseerd op gegevens, die uitsluitend tijdens de operatie of na het microscopisch onderzoek van het resectiepreparaat verkregen kunnen worden. Een belangrijk voordeel van de indeling van Salzer is de grote soepelheid. Er zijn weinig situaties, waarin codering niet mogelijk is.

De indeling door ANACKER in 1955 voorgesteld is veel stroever dan die van Salzer c.s. Anacker onderscheidt 5 stadia:

stadium 1: de tumor is tot één segment beperkt. Een segmentbronchus is afgesloten, er zijn geen aantoonbare regionale of mediastinale lymfkliermetastasen, geen metastasen op afstand.

stadium 2: de tumor tast verscheidene segmenten aan, de kwabsbronchus is echter vrij. Er zijn geen aantoonbare mediastinale metastasen. Er kunnen regionale lymfkliermetastasen zijn, maar geen metastasen op afstand.

stadium 3: een gehele kwab wordt aangetast, een kwabsbronchus is afgesloten. Er zijn geen mediastinale metastasen aantoonbaar. Wel zijn er regionale lymfkliermetastasen. Geen metastasen op afstand.

stadium 4: de tumor overschrijdt de kwabsgrens. De hoofdbronchus wordt geïnfiltrerd of is afgesloten. De regionale lymfklieren zijn aangetast, het mediastinum is geïnfiltrerd. Geen metastasen op afstand.

stadium 5: de tumor tast verscheidene kwabben aan. De hoofdbronchus is afgesloten, het mediastinum is gefixeerd, er zijn regionale metastasen en metastasen op afstand.

Deze stadiumindeling vindt zijn grondslag in theorieën van Anacker over de oorsprong en ontwikkeling van het bronchuscarcinoom. Anacker meent, dat bronchuscarcinomen bij voorkeur ontstaan op de splitsingsplaatsen van bronchi, daar op deze plaatsen een grotere neerslag van stofdeeltjes optreedt. Ook de eilandjes van meerlagig plaveiselepitheel die bij sommige ostia zouden voorkomen, zouden een rol spelen in de ontwikkeling van een bronchuscarcinoom (MÖLLENDORF (1941), BAUER (1949) en v. HAYEK (1953)). Door uitgroei vanuit het ostium van een segmentbronchus zouden de andere tumorvormen na verloop van tijd ontstaan. Eén van de bezwaren tegen deze indeling, namelijk het ontbreken van de mogelijkheid het perifere bronchuscarcinoom te onderscheiden, bracht ANACKER er toe, een afzonderlijke indeling voor het perifere carcinoom voor te stellen (1957).

Voor het *perifere carcinoom* omschrijft hij de volgende stadia:

stadium 1: de tumor is in een longkwab goed afgrensbbaar, er zijn geen regionale lymfkliermetastasen.

stadium 2: de tumor, die nog goed afgrensbbaar moet zijn, reikt tot de thoraxwand of het mediastinum, de regionale lymfklieren zijn vergroot.

stadium 3: *a.* de tumor infiltreert de thoraxwand, ribben zijn aangevreten en de regionale lymfklieren zijn vergroot; *b.* de tumor infiltreert het mediastinum, er zijn geen regionale lymfkliermetastasen aantoonbaar.

Deze indeling houdt slechts rekening met een beperkt aantal ontwikkelingsmogelijkheden van het perifere carcinoom. De mogelijkheid van een tumor, die de thoraxwand infiltreert terwijl lymfkliermetastasen niet aangetoond kunnen worden, wordt bijvoorbeeld niet genoemd.

Een stadiumindeling die geheel gebaseerd is op praktische toepassing en toegespitst is op de operatieve mogelijkheden, werd in 1957 voorgesteld door NICKSON, CLIFFTON en SELBY. In deze indeling zijn naast topografische gegevens ook histologische en klinische criteria verwerkt. De begrippen operabel en resectabel worden door deze auteurs niet nader gedefinieerd.

Stadium 1 omvat patiënten, die *operabel en resectabel* geacht worden. Tot deze categorie behoren patiënten bij wie:

- a.* de tumor afgrensbbaar is, op de roentgenfoto niet verbonden lijkt te zijn met de thoraxwand en geen verbinding met de hilus heeft, terwijl deze niet vergroot lijkt te zijn;
- b.* geen klinische aanwijzingen voor aantasting van mediastinale lymfklieren bestaan; of
- c.* atelectase van een kwab of segment aanwezig is.

Stadium 2 omvat patiënten die *operabel en waarschijnlijk resectabel* geacht worden. Tot deze categorie behoren patiënten bij wie:

- a. de tumorschaduw goed afgrensbaar is, op de roentgenfoto contact met de thoraxwand of samenhang met de hilusschaduw zichtbaar is, of bij wie de hilus vergroot is;
- b. roentgenologische of bronchoscopische aanwijzingen bestaan voor vergroting van mediastinale klieren; of
- c. bij lokalisatie in de hoofdbronchus een tumorvrij gebied van meer dan één cm lijkt te bestaan tussen de carina en de tumor.

In *stadium 3* is de tumor nog wel *operabel*, maar waarschijnlijk *niet meer resectabel*. Tot deze categorie worden patiënten gerekend bij wie:

- a. een kleincellig of anaplastisch carcinoom is vastgesteld;
- b. verhoging van de veneuze druk in de arm aan de aangedane zijde gevonden wordt;
- c. de hoofdbronchus is aangetast tot op minder dan één cm van de carina;
- d. een pleura-exsudaat zonder maligne cellen is aangetoond; of
- e. paralyse van de N. phrenicus of de N. recurrens geconstateerd is.

In *stadium 4* zijn de patiënten *niet meer operabel*. Tot deze categorie worden patiënten gerekend bij wie:

- a. extrathoracale metastasen zijn vastgesteld;
- b. metastasen in de andere long worden gevonden;
- c. pleura-exsudaat met maligne cellen is aangetoond;
- d. paralyse van de N. phrenicus en de N. recurrens is opgetreden; of
- e. combinatie van toestanden uit stadium 3 aanwezig is.

In 1958 publiceerden WILDNER en HUBER een voorstel tot classificatie van bronchustumoren, dat zich baseert op aanbevelingen gedaan door de I.C.P.R. 1954 (International Committee for stage-grouping in Cancer and for the Presentation of the Results of treatment of Cancer).

Stadium 1: de tumor is beperkt tot een of meer segmenten. De kwabs-bronchus is niet bereikt. Er zijn geen lymfkliermetastasen in de hilus.

Stadium 2: de tumor heeft de kwabsgrens overschreden, de interlobair-spleet is geïnfiltreerd. De intrapulmonale en hilusklieren bevatten metastasen.

Stadium 3: de tumor heeft de longgrens overschreden en infiltreert in mediastinum, pleura, pericard of diafragma. De bifurcatieklieren, de tracheobronchiale en de paratracheale klieren zijn aangetast.

Stadium 4: de tumor heeft de longgrens in belangrijke mate overschreden, er zijn lymfogene en hematogene metastasen op afstand aantoonbaar. Evenals Nickson c.s. betrekken Wildner en Huber hun stadiumindeling direct op de operatieve mogelijkheden. Zij achten in stadium 1 lobectomie aangewezen, in stadium 2 pneumonectomie, in stadium 3 radicale pneumonectomie, terwijl in stadium 4 de patiënt inoperabel geacht wordt. Deze auteurs geloven niet, dat een indeling

in een centraal en perifeer carcinoom zin heeft met betrekking tot de prognose. Zij achten de grootte van de tumor als een niet te bepalen gegeven ongeschikt als criterium. De overschrijding van de longgrenzen achten Wildner en Huber zeer belangrijk, maar preoperatief moeilijk vast te stellen.

Ook bij het ontbreken van een algemeen aanvaarde stadiumindeling zal de clinicus trachten zich een oordeel te vormen over prognose en wijze van behandeling, na alle noodzakelijke gegevens verzameld te hebben. De lokalisatie en uitgebreidheid van het proces, de aanwezigheid van metastasen, de algemene toestand van de patiënt en de functionele toestand van hart en longen, en de histologische bouw zijn de belangrijkste factoren bij de oordeelsvorming. Verscheidene van bovengenoemde factoren worden gevonden in de opgesomde stadiumindelingen. De *ligging*. Het onderscheid tussen een *perifere* en een *centrale tumor* wordt gevonden bij RABIN en NEUHOF, TUTTLE en WOMACK, BJÖRK en ANACKER. SALZER c.s., WILDNER en HUBER hechten geen waarde aan het onderscheiden van deze twee vormen. De centrale tumoren worden door Anacker onderverdeeld in tumoren die een segmentbronchus afsluiten, tumoren die verscheidene segmenten aantasten, maar de lobaire bronchus vrijlaten, tumoren die een lobaire bronchus aantasten en tumoren die de hoofdbronchus infiltreren. Wildner en Huber onderscheiden alleen in stadium 1 tumoren die de kwabsbronchus niet bereikt hebben.

In hun stadia 2 tot 4 wordt geen rekening gehouden met de uitbreiding van de tumor in de bronchusboom.

De *afgrensbaarheid* wordt als afzonderlijk kenmerk genoemd door Rabin en Neuhof, die de perifere tumor als een deel van de groep circumscripte tumoren zien. Ook Nickson c.s. onderscheiden de goed afgrensbare tumor. Beiden achten de prognose van het goed afgrensbare carcinoom gunstiger (zie blz. 60).

Het bestaan van *lymfkliermetastasen* leidt bij NEUHOF en RABIN, en TUTTLE en WOMACK niet tot een verandering of uitbreiding van de classificatie. In het systeem van SALZER wordt een duidelijk onderscheid gemaakt tussen bronchopulmonale lymfklieren, centrale hilusklieren en tracheobronchiale klieren, paratracheale klieren en mediastinale klieren. ANACKER (1955) onderscheidt regionale lymfkliermetastasen en metastasen op afstand. Het is niet duidelijk of hij ook de mediastinale lymfklieren tot de regionale lymfklieren rekent. Het lijkt op grond van de omschrijving der stadia waarin geen lymfkliermetastasen mogen voorkomen waarschijnlijk, dat hij de mediastinale lymfklieren als een aparte groep ziet. NICKSON c.s. spreken niet nadrukkelijk van hiluskliermetastasen, maar volstaan met de aanduiding 'vergrote hilus'. In stadium 2 nemen zij reeds de mediastinale lymfkliermetastasen op. WILDNER en HUBER onderscheiden intrapulmonale en hilusklieren, bifurcatieklieren, tracheobronchiale en paratracheale klieren en lymfogene metastasen op afstand.

Uitbreiding van de tumor. Wanneer de tumor beperkt blijft tot de kwab van ontstaan wordt de prognose in het algemeen gunstiger geacht. Zowel SALZER, ANACKER als NICKSON plaatsen patiënten met een tumor, die doorgroeit in de omgeving in een hoog stadium. Hoewel WILDNER en HUBER het overschrijden van de longgrenzen moeilijk vast te stellen achten, speelt dit criterium in hun stadiumindeling een belangrijke rol. De *histologische classificering* wordt alleen door NICKSON c.s. genoemd, waar zij de patiënten met een kleincellig of anaplastisch carcinoom in stadium 3 plaatsen. Over de slechte prognose van het kleincellig carcinoom bestaat weinig verschil van mening. Dit illustreert, dat de histologische kenmerken van een tumor een weerspiegeling kunnen zijn van de biologische eigenschappen van die tumor. Hoewel de histologie ook een gebroken spiegel van de biologische eigenschappen van een tumor kan zijn, is het toch vooral de verwarrende veelheid van termen en het blijkbaar ontbreken van gelijke criteria voor de typering van een maligne tumor, die histologische gegevens ongeschikt maken geïntegreerd te worden in een klinische stadiumindeling (zie KREYBERG, 1962). Anderzijds verliezen publicaties over maligne aandoeningen, in het bijzonder wanneer het mededelingen betreft over behandelingsmethoden veel van hun waarde wanneer de gebruikte histologische typering niet wordt vermeld.

De indeling die Kauffmann maakte had uitsluitend anatomische betekenis. Rabin en Neuhof meenden ook biologische betekenis te kunnen toekennen aan de topografische karakterisering van een tumor. Het verband tussen ligging en prognose leggen zij door het veronderstellen van verschillende metastaseringswegen.

In een afzonderlijke paragraaf zal later nog worden ingegaan op de vraag of er verschil in prognose aantoonbaar is tussen een perifeer en een centraal gelegen bronchuscarcinoom, en of er enig verband kan bestaan met de wijze van metastaseren (blz. 49 e.v.).

Beide bovengenoemde indelingen kunnen geen aanspraak maken op de toevoeging stadium. Immers wordt met deze indelingen evenals trouwens met die van Björk alleen een lokalisatie vastgelegd, en geen uitbreiding. Door het Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics wordt het woord '*stadium*' gedefinieerd als '*de herkenbare uitbreiding van de ziekte op het ogenblik dat de patiënt klinisch wordt onderzocht*', en '*stadiumindeling*' als '*de verdeling of classificatie in groepen aan de hand van de graad van de herkenbare uitbreiding, volgens een overeengekomen plan.*' Dit impliceert dat de door de woorden '*stadium*' en '*stadiumindeling*' gesuggereerde regelmatige en onontkoombare voortschrijding met de tijd niet plaats vindt of althans niet behoeft plaats te vinden. (*Klinische stadiumindeling van kanker van de borstklier*, 1959.)

Van een indeling, die aan deze definities ten dele voldoet kan eerst gesproken worden bij het voorstel van Salzer.

De indeling volgens Salzer is geen stadiumindeling in de eigenlijke betekenis, maar een *rubricering* van de criteria tumoruitbreiding en metastasering; een stadiumindeling ontstaat door zinvolle combinatie van beide classificaties tot stadiumgroepen, die de verslechtering van de prognose weerspiegelen. Bij Salzer blijven de vijftien mogelijkheden bestaan, zonder dat tot een groepering wordt overgegaan. Hij geeft echter ook niet de suggestie, alsof er een wetmatige ontwikkeling van het bronchuscarcinoom zou bestaan.

Juist in dit opzicht wekt het voorstel van Anacker weerstanden, want het dwingt als het ware te aanvaarden, dat het bronchuscarcinoom zich volgens de omschrijving van de stadia ontwikkelt. Met name het koppelen van de uitbreiding van de tumor in de long aan de progressie van de lymfkliermetastasen maakt deze indeling te stroef, en geeft binnen de vijf stadia te weinig keuzemogelijkheden. Zo is voor een overgang van stadium 3 naar stadium 4 nodig, dat de tumor de kwabgrens overschrijdt, of dat mediastinale lymfkliermetastasen ontstaan zijn. Het is echter zeer de vraag of deze alternatieven werkelijk equivalenten zijn. Door de veelheid van criteria heeft de praktische hanteerbaarheid geleden. Daar deze bezwaren ook gelden voor het voorstel voor een stadiumindeling van de Deutsche Röntgen Gesellschaft, komen wij hier later op terug.

De indeling volgens Nickson c.s. is teveel afhankelijk gemaakt van details, zodat wanneer een detailkenmerk van een bepaalde tumor niet voorkomt in het indelingsschema, classificatie moeilijk wordt. Het perifere carcinoom ontbreekt geheel. Er is geen groep tussen de tumor zonder metastasen en de tumor met mediastinale metastasen. Zowel in stadium 2 als in stadium 3 en 4 vormt de aanwezigheid van mediastinale metastasen een der criteria. In het ene stadium zijn roentgenologische of bronchoscopische aanwijzingen voldoende, in een volgend stadium zijn verschijnselen van een stuwing in de V.cava sup. noodzakelijk, of paralyse van de N. phrenicus of recurrens, terwijl in het laatste stadium een paralyse van beide nervi verlangd wordt. Het belangrijkste bezwaar, dat alleen niet geldt voor de voorstellen van Salzer, is het gebrek aan bewijs of zelfs de poging tot aannemelijk maken van de voorstellen.

III. STADIUMINDELINGEN VAN HET BRONCHUSCARCINOOM OP BASIS VAN HET T.N.M.-SYSTEEM

Het T.N.M.-systeem is langzamerhand gevormd en ontwikkeld aan de hand van ervaringen, die zijn opgedaan enerzijds met de ontwikkeling van de ontwerpen van stadiumindeling voor het cervixcarcinoom, het mammacarcinoom en het larynxcarcinoom, en anderzijds met de toepassing daarvan in de praktijk. De letter T gevolgd door een nummer (T 1, T 2 enz.), duidt de uitbreiding van de tumor aan. De letter N is symbool voor de regionale lymfklieren. De graad van uitbreiding wordt weergegeven door nummers (N 1, N 2 enz.). De letter M geeft het bestaan van metastasen op afstand aan. Het ontbreken van deze metastasen kan aangeduid worden met M 0.

Het T.N.M.-systeem werd in 1953 voor het eerst geformuleerd door het *International Committee for stage-grouping in Cancer and for the Presentation of the Results of treatment of Cancer* onder voorzitterschap van DENOIX. De werkzaamheden werden van 1954 af voortgezet door het *Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics* (Commissie voor Klinische Stadiumindeling en Toegepaste Statistiek) eveneens onder voorzitterschap van DENOIX.

In 1959 publiceerde deze Commissie een rapport, dat speciaal de klinische stadiumindeling van het mammacarcinoom betrof. Tevens gaf zij een algemene beschouwing over stadiumindeling en T.N.M.-systeem (*Negende Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland*, 1959). Deze belangrijke hoofdstukken zijn in een addendum opgenomen (blz. 72).

De gebruikte *symbols* kunnen onafhankelijk van de soort tumor als volgt samengevat worden:

- T 1 kleine tumor, beperkt tot het orgaan van ontstaan,
- T 2 relatief grote tumor, die de orgaangrens echter niet heeft overschreden,
- T 3 primaire tumor overschrijdt de orgaangrenzen en is met de omgeving vergroeid,
- T 4 primaire tumor is uitgebreid met de omgeving vergroeid.

Ten aanzien van de therapie en prognose acht men de tumor gekarakteriseerd met T 1 en T 2 technisch en prognostisch operabel, T 3 technisch nog wel, maar prognostisch niet operabel, T 4 technisch en prognostisch inoperabel.

De regionale lymfklierstatus wordt als volgt omschreven:

N 0 (oude schrijfwijze Na): geen lymfklieren palpabel,

N 1 (oude schrijfwijze Nb): beweeglijke lymfklieren palpabel,

N 2 (oude schrijfwijze Nc): gefixeerde lymfklieren palpabel.

In het *First Report* van de I.C.P.R. (1954) worden alleen de mogelijkheden Na, Nb en Nc gegeven, in de '*Klinische Stadiumindeling van Kanker van de Borstklier*' (1959, zie addendum) wordt uitgesproken, dat het aantal van de N categorieën zal wisselen naar gelang van de primaire lokalisatie. Ook voor de metastasen op afstand (M) wordt in het laatstgenoemde verslag geopperd, dat 'voor bepaalde lokalisaties een aantal speciale M groepen wenselijk kan zijn.'

De voorstellen van de DEUTSCHE RÖNTGEN GESELLSCHAFT (D.R.G.). In 1958 bracht ANACKER verslag uit van het voorstel der '*Kommission der D.R.G. zur Stadieneinteilung der Lungenkrebse*.'

De principes van het T.N.M.-systeem formuleert hij als volgt:

T 0 primaire tumor niet gevonden,

T 1 primaire tumor beperkt tot plaats van ontstaan, goed beweeglijk en nergens met de omgeving vergroeid. Technisch en prognostisch zeer goed operabel,

T 2 primaire tumor heeft wel de plaats van ontstaan overschreden, maar nog niet de orgaangrenzen. De beweeglijkheid van de tumor is iets beperkt. De primaire tumor is nog tot in het gezonde weefsel te verwijderen, en is technisch en prognostisch operabel,

T 3 primaire tumor heeft de grenzen van het orgaan overschreden en is met de naaste omgeving vergroeid. Radicale verwijdering met het mes lijkt twijfelachtig, de tumor is technisch operabel, prognostisch inoperabel,

T 4 primaire tumor breidt zich uit in de omgeving. Technisch en prognostisch inoperabele tumor.

Na geen lymfkliervergroting,

Nb beweeglijke vergrote lymfklieren,

Nc gefixeerde vergrote lymfklieren,

M metastasen op afstand.

Anacker voegt hier aan toe, dat het gebruik van T 1, T 2, Nb en Nc, de symbolen die de primaire tumor en de lymfkliermetastasen aanduiden als deze nog beweeglijk zijn ten opzichte van de omgeving, achterwege moet blijven in de klinische stadiumindeling van het bronchuscarcinoom, en bij de chirurgische stadiumindeling slechts beperkt mogelijk is. Bij het weergeven van de stadiumindeling door symbolen (zie onder) gebruikt hij bovengenoemde symbolen echter wel. Vermoedelijk bedoelt hij te zeggen, dat bovengenoemde symbolen bij het bronchuscarcinoom niet kunnen worden gebruikt als aanduiding van beweeglijkheid van tumor of klier.

De symbolen Nb en Nc worden als volgt omschreven:

Nb vergroting van de bronchopulmonale lymfklieren,

Nc vergroting van de tracheobronchiale, paratracheale of paraoesophageale lymfklieren.

Nb acht Anacker niet bruikbaar in de klinische stadiumindeling.

ANACKER schrijft: 'Da bronchopulmonale Lymphknoten klinisch-roentgenologisch nicht feststellbar sind, entfällt Nb in der klinische Stadieneinteilung.'

Op deze uitspraak, die door SCHINZ (1959, b) ('Die Erfahrung hat uns gezeigt dass die bronchopulmonalen Lymphknoten, also die erste Etappe der regionnären Metastasierung, klinisch-roentgenologisch nicht feststellbar sind, auch wenn sie vergrößert sind') en ZDANSKY (1960) ('... ist eine einigermaßen verlässliche roentgenologische Beurteilung der Drüsenbefunde beim Bronchuskarzinom kaum möglich') gesteund wordt, zullen wij later nog terugkomen (blz. 34).

De formulering der *T-symbolen* luidt bij SCHINZ iets anders dan bij ANACKER:

- T 1 primaire tumor is beperkt tot de plaats van ontstaan. Bij centrale bronchuscarcinomen bij voorkeur lokalisatie in een segmentbronchus. Technisch en prognostisch operabel.
- T 2 primaire tumor heeft de plaats van ontstaan overschreden, maar niet de longgrens. Uitbreiding in een lobaire bronchus. De primaire tumor is nog tot in het gezonde weefsel te verwijderen. Technisch en prognostisch operabel.
- T 3 primaire tumor heeft de longgrens overschreden. Uitbreiding in de hoofdbronchus. Technisch en prognostisch inoperabel.
- T 4 primaire tumor breidt zich uit in de omgeving. Technisch en prognostisch inoperabel.

De *N-symbolen* omschrijft Schinz als volgt:

Na geen lymfkliermetastasen aangetoond,

Nc mediastinale lymfkliermetastasen aangetoond.

De *synthese tot stadiumindeling*, die de Kommission der D.R.G. geeft luidt:

Stadium 1: de primaire tumor is beperkt tot de plaats van ontstaan (bij het centrale bronchuscarcinoom bij voorkeur een segmentbronchus). Geen lymfkliervergroting. Symbolen: T 1 Na.

Stadium 2: de primaire tumor heeft de plaats van oorsprong, maar niet de longgrens overschreden. Uitbreiding in lobaire bronchus. Geen vergrote lymfklieren aangetoond. Symbolen: T 2 Na.

Stadium 3: de primaire tumor heeft de longgrenzen overschreden. Uitbreiding in hoofdbronchus, of tracheobronchiale, paratracheale of para-oesophageale lymfklieren vergroot. Symbolen: T 3 Na, T 1—T 3 Nc.

Stadium 4: de primaire tumor breidt zich verder uit in de omgeving of er zijn metastasen op afstand. Symbolen: T 4 Na, T 4 Nc; T 1—T 4 M. De uitbreiding van de tumor naar de hilus toe is roentgenologisch of

bronchoscopisch goed vast te stellen. De centrifugale uitbreiding is meestal met roentgenologische middelen vaststelbaar. Naast de uitbreiding van de tumor wordt de uitgebreidheid van de metastasering verdisconteerd.

De *chirurgische stadiumindeling*, die door de D.R.G. wordt voorgesteld, en waarbij rekening gehouden kan worden met de bevindingen bij de operatie, verschilt hierin van de klinische indeling, dat nu wel Nb wordt onderscheiden.

Zonder nadere gedifferentieerde rubricering in de T.N.M.-groepen worden de *stadia* voor de chirurgische stadiumindeling als volgt gedefinieerd:

Stadium 1: de tumor is beperkt tot een of meer segmenten, de lobaire bronchus wordt niet in het proces betrokken, in de klieren ontbreken metastasen.

Stadium 2: de tumor heeft de kwabgrens overschreden, de interlobair-spleet wordt geïnfilteerd. De lymfklierstations die binnen de pneumonectomiegrens liggen, de intrapulmonale en hilusklieren, zijn aangetast.

Stadium 3: de tumor overschrijdt de longgrens, er treedt infiltratie op in het hilusgebied, de pleura, het mediastinum, het pericard of het diafragma. De bifurcatieklieren, de tracheobronchiale klieren, de paratracheale klieren of de mediastinale klieren zijn geïnfilteerd.

Stadium 4: de longgrens is in belangrijke mate overschreden, er zijn metastasen in cervicale, axillaire of retroperitoneale lymfklieren, of er worden aanwijzingen gevonden voor hematogene metastasen op afstand.

Het verschil tussen de chirurgische en klinische stadiumindeling wordt in het volgende overzicht weergegeven.

Stadium 1 chir. = stadium 1 klin. Symbool: T 1 Na.

Stadium 2 chir. = stadium 2 klin., maar met vergroting van bronchopulmonale klieren. Symbolen: T 2 Na; T 2 Nb; T 1 Nb.

Stadium 3 chir. = stadium 3 klin. Symbolen: T 1 Nc; T 2 Nc; T 3 Na, T 3 Nb, T 3 Nc.

Stadium 4 chir. = stadium 4 klin.

Een belangrijk punt in de beoordeling van de stadiumindeling volgens de D.R.G. is de veronderstelling, dat slechts twee etappen in de lymfkliermetastasering van belang zijn, nl. of er mediastinale lymfkliermetastasen zijn of lymfkliermetastasen op afstand. De mogelijke invloed van metastasen in de hilusklieren wordt genegeerd op grond van de uitspraak van Schinz, Zdansky en Anacker, dat deze klieren niet aantoonbaar zijn.

Wij zullen trachten vast te stellen, welke lymfkliergroepen in ons materiaal aantoonbaar zijn (hoofdstuk 6) en welke lymfkliergroepen betekenis hebben voor de stadiumindeling (hoofdstuk 8).

Een praktisch bezwaar van de stadiumindeling naar het voorstel van de D.R.G. is, dat de bepaling van het stadium afhankelijk gemaakt

wordt van een groot aantal uitvoerig omschreven factoren. Men moet bepalen of de tumor de kwabgrens of de longgrens overschrijdt, zelfs moet de mate van overschrijding bepaald worden om te differentiëren tussen stadium 3 en 4, men moet bepalen of de tumor in een segment-bronchus gelokaliseerd is of in een lobaire of hoofdbronchus, terwijl ook een combinatie van overwegingen kan gelden.

Om een stadiumindeling van het bronchuscarcinoom zo hanteerbaar mogelijk te maken, hebben wij getracht bij de beschrijving der symbolen en stadia gebruik te maken van gedefinieerde of definieerbare begrippen en de omschrijving zo kort mogelijk gehouden. Het vermijden van het simultane gebruik van meer dan een factor is zo veel mogelijk nagestreefd. Het leek ons de vraag of de prognose nu zo veel zou veranderen als een tumor de kwabgrens overschrijdt. De kwaadaardigheid weerspiegelt zich in de agressieve groei in de omgeving, maar ook in de snelheid, waarmee metastasen ontstaan. Weliswaar wordt door het overschrijden van een interlobairspleet het lymfdrainagestelsel van de aangrenzende kwab ook gebruikt, maar altijd in een later stadium dan het lymfdrainagestelsel van de kwab van oorsprong. Het moment waarop de eerste lymfogene metastasen optreden zal waarschijnlijk niet beïnvloed worden door het overschrijden van de interlobairspleet, tenzij er kwalitatieve verschillen bestaan tussen de lymfdrainagestelsels der kwabben onderling.

Door poststenotische complicaties (atelectase of pneumonie) of door ongunstige ligging is de grootte van een bronchuscarcinoom dikwijls niet te bepalen. Dit criterium, dat in het algemeen gebruikt wordt bij de T.N.M.-indeling van tumoren van andere organen is bij het bronchuscarcinoom dus niet bruikbaar. In plaats van de grootte werd de ligging van de tumor als criterium ingevoerd en wordt onderscheiden de perifere tumor, de centrale tumor en de tumor die doorgroeit in extrapulmonale weefsels. Deze indeling sluit praktisch aan bij de D.R.G.-indeling, maar heeft het voordeel van een exactere omschrijving. De mate van ingroei in de omgeving is niet verder onderscheiden, daar dit een moeilijk te bepalen criterium is.

De aanduiding T 1 en T 2 bedoelt niet te suggereren, dat een centrale tumor zich altijd ontwikkelt uit een perifere tumor.

Een differentiatie in hilusklieren en mediastinale lymfklieren heeft alleen zin, als aangetoond kan worden, dat hilusklieren klinisch gediagnosticeerd kunnen worden.

Omschrijving der symbolen:

T - Ligging en uitbreiding van de tumor.

T 0 primaire tumor niet gevonden,

T 1 perifere tumor, d.i. een tumor distaal van het orificium van een segmentbronchus gelegen,

T 2 centrale tumor, d.i. een tumor gelegen in hoofd-, stam- of lobaire bronchus,

T 3 tumor breidt zich uit in aangrenzende extrapulmonale weefsels (mediastinum, pleura, pericard, thoraxwand).

N - *Toestand der regionale lymfklieren.*

N 0 geen lymfkliermetastasen aantoonbaar,

N 1 hiluskliermetastasen aantoonbaar,

N 2 mediastinale metastasen aantoonbaar.

M - *Metastasen op afstand.*

M 0 geen metastasen op afstand aantoonbaar,

M 1 lymfogene metastasen op afstand aantoonbaar,

M 2 hematogene metastasen op afstand aantoonbaar.

Onder metastasen op afstand worden verstaan metastasen buiten de thoraxholte of in de andere long gelegen.

Synthese tot stadiumindeling.

Het onderscheiden van een perifere en een centrale tumor is alleen zinvol, als geen regionale lymfogene metastasen of metastasen op afstand aanwezig zijn. Immers wordt de prognose nu niet bepaald door de ligging van de tumor, maar door de metastasen. Als eerste lymfklierstation komen de hilusklieren in aanmerking. Tumorgroei buiten de long maar intrathoracaal is het kenmerk van het volgende stadium, dat dus de tumor met mediastinale metastasen of doorgroei in de omgeving omvat. Als laatste stadium wordt voorgesteld de tumor met metastasen op afstand.

Stadium 1: perifere tumor zonder aantoonbare metastasen. Symbolen:

T 1 N 0 M 0.

Stadium 2: centrale tumor zonder aantoonbare metastasen. Symbolen:

T 2 N 0 M 0.

Stadium 3: tumor met hiluskliermetastasen. Symbolen: T 1 N 1 M 0,

T 2 N 1 M 0.

Stadium 4: tumor met mediastinale metastasen en/of doorgroei in de omgeving. Symbolen: T 1 N 2 M 0, T 2 N 2 M 0, T 3 N 2 M 0,

T 3 N 0 M 0, T 3 N 1 M 0.

Stadium 5: tumor met metastasen op afstand. Symbolen: T 1 N 0 M 1,

T 1 N 1 M 1, T 1 N 1 M 2, T 1 N 2 M 2, T 1 N 0 M 2,

T 1 N 2 M 1; T 2 N 0 M 1, T 2 N 1 M 1, T 2 N 1 M 2,

T 2 N 2 M 2, T 2 N 0 M 2, T 2 N 2 M 1, T 3 N 0 M 1,

T 3 N 1 M 1, T 3 N 1 M 2, T 3 N 2 M 2, T 3 N 0 M 2,

T 3 N 2 M 1.

In het vermoedelijk theoretische geval, dat men meent met een bronchuscarcinoom te doen te hebben, zonder dat de primaire tumor gevonden wordt, zal de indeling bepaald worden door de metastase-status. Deze indeling is eenvoudig en in de dagelijkse praktijk hanteerbaar. Of de indeling ook een praktische betekenis heeft voor het vaststellen van de prognose moet echter worden aangetoond (zie hoofdstuk 8).

IV. INTRATHORACALE LYMFOGENE METASTASERING

Anatomie

De uitspraak van SCHINZ, ANACKER en ZDANSKY (blz. 12), dat bronchopulmonale klieren niet aantoonbaar zijn is verwarrend, daar zij niet aangeven, wat zij onder deze klieren verstaan. Waarschijnlijk gebruiken zij de nomenclatuur van SUKIENNIKOW. Onder bronchopulmonale klieren moet dan hetzelfde verstaan worden als onder de lgl. intrapulmonales van ROUVIÈRE. In de praktijk zijn dit vooral de lgl. interlobares (zie onder). Bij de omschrijving van N-symbolen vindt men in het voorstel van de Deutsche Röntgen Gesellschaft echter alleen N 0: geen lymfkliermetastasen aangetoond, en Nc: mediastinale lymfkliermetastasen aangetoond. De D.R.G. Commissie rekent dus de peritracheobronchiale klieren tot de mediastinale klieren, of acht peritracheobronchiale klieren ook niet aantoonbaar. Echter blijkt uit de omschrijving van stadium 2 en 3 van de chirurgische stadiumindeling, dat alleen de intrapulmonale en hilusklieren gerekend worden tot de niet-aantoonbare klieren. Uit de omschrijving van de klinische stadiumindeling, stadium 3: 'tracheobronchiale, paratracheale of para-oesophageale lymfklieren vergroot' kan geconcludeerd worden, dat althans ten aanzien van de prognose de D.R.G. Commissie geen verschil ziet tussen tracheobronchiale klieren en mediastinale klieren.

Volgens CORNING vormen de bronchopulmonale lymfklieren de tussenstations tussen de intrapulmonale lgl. bronchiales en de lgl. tracheobronchiales. De lgl. tracheobronchiales zijn de klieren, die tegen de hoofdbronchi en in de hoek tussen de hoofdbronchi onderling en tussen de hoofdbronchi en de trachea gelegen zijn.

De 'grote hilus' van de thoraxfoto wordt echter zeker niet alleen veroorzaakt door vergroting van de tracheobronchiale klieren, maar ook door vergroting van klieren, die op de thoraxfoto geprojecteerd worden over en lateraal van de descenderende tak van de rechter en linker A. pulmonalis.

Ook bij ROUVIÈRE (1932) is niet altijd duidelijk waar hij de verschillende klieren lokaliseert. NOHL (1962) zegt hiervan:

'While the description of the mediastinal and also the paratracheal nodes is masterly and cannot be bettered, it is unnecessarily complicated and therefore somewhat confused where the hilar and especially the intrapulmonary lymphnodes are concerned, because at that time the segmental arrangement of the bronchi was not thoroughly understood.' De veelheid van termen met soms slechts nuances verschil bemoeilijkt ongetwijfeld een goed begrip. De 'hilusklieren' worden door ROUVIÈRE

ganglions des pedicules pulmonaires genoemd, door NOHL tracheobronchiale klieren, door SUKIENNIKOW lgl. tracheobronchiales inf. De lgl. tracheobronchiales sup. van SUKIENNIKOW heten bij BARETY en bij POIRIER en CUNEO lgl. praetracheobronchiales, bij ROUVIÈRE lgl. paratracheales.

De indeling van ROUVIÈRE wordt de laatste decennia het frequentst gebruikt. De *intrathoracale lymfklieren* kunnen ondergebracht worden in de volgende groepen:

A. MEDIASTINALE KLIEREN. Tot deze groep worden gerekend:

a. de *prevasculaire* of *anteromediastinale lymfklierketens*. De linker keten begint met de lgl. arteriosum Botalli en zet zich voort in de lymfklieren naast de arcus aortae en ventraal van de A. carotis comm. sin. De tweede keten ligt rechts, ventraal van de V. cava sup. en de V. anonyma. De linker prevasculaire en de linker paratracheale keten (zie onder B, a) monden uit in de ductus lymphaticus dexter. De linker en rechter prevasculaire keten anastomoseran pretracheaal.

b. de *posteromediastinale lymfklieren*. Synoniem: para-oesophageale lymfklieren (NOHL), juxta-oesophageale lymfklieren (KUBIK). Deze klieren zijn gelegen langs de distale helft van de oesophagus en aorta descendens.

B. PERITRACHEOBRONCHIALE KLIEREN. ROUVIÈRE rekent tot deze groep:

a. de *peritracheale klieren*,

b. de *intertracheobronchiale* of *bifurcatieklieren*,

c. de '*ganglions des pédicules pulmonaires*'.

B, a. De *peritracheale klieren* worden onderscheiden in een rechter en een linker paratracheale keten en de retrotracheale klieren. De rechter paratracheale keten ligt dorsaal van de V. anonyma en V. cava sup. De meest caudale klier is meestal de grootste en wordt door Rouvière 'le ganglion de la crosse de l'azygos' genoemd. Deze klier is bijzonder belangrijk, want zij ontvangt de lymfe uit de gehele rechter long, en via de bifurcatieklieren uit de linker onderkwab en lingula. De linker paratracheale keten ligt ventraal van de N. recurrens en dorsaal van de A. subclavia sin. Deze keten ontvangt de lymfe uit de lymfklieren gelegen achter de A. pulmonalis sin. en aan de bovenkant van de linker hoofdbronchus (ganglions sus-bronchiques gauches). De retrotracheale klieren zijn inconstant en onbelangrijk.

B, b. De *intertracheobronchiale klieren* of *bifurcatieklieren* vormen een groep van drie tot vijf klieren, gelegen tussen de bifurcatie van de hoofdbronchi en de V. pulmonalis inf. Naar deze zeer belangrijke groep wordt de lymfe afgevoerd afkomstig van de rechter en linker onderkwab, van de middenkwab, soms van de lingula, terwijl ook andere delen van de linker bovenkwab op deze kliergroep kunnen draineren. De lymfe wordt van de bifurcatieklieren afgevoerd naar de rechter paratracheale keten. Afvoer naar de linker paratracheale keten zou niet onmogelijk, maar zeldzaam zijn.

B, c. '*Ganglions des pédicules pulmonaires*'. Naar de omschrijving van Rouvière liggen deze klieren tussen de oorsprong der bronchi en het mediastinale oppervlak der long. Als deze niet zo duidelijke omschrijving overeenkomt met het begrip hilusklieren, zal onder bronchi verstaan moeten worden de hoofdbronchi.

Rouvière zegt over deze groep klieren nog het volgende: 'Une distinction entre les ganglions des pédicules et ceux qui sont inclus dans la masse pulmonaire est purement artificielle car les ganglions des pédicules représentent les éléments les plus internes des chaînes ganglionnaires en partie comprises dans les poumons.'

Een onderverdeling in anterieure, posterieure, superieure en inferieure klieren zoals die door Rouvière gemaakt wordt, is in het kader van ons onderzoek niet belangrijk.

Tot de ganglions des pédicules pulmonaires behoren ook de boven reeds genoemde lymfklieren boven de linker hoofdbronchus, die de lymfe afvoeren naar de linker paratracheale keten.

De onder de linker hoofdbronchus gelegen klieren worden onderscheiden in 1. een groep, die caudaal onmiddellijk aan de linker hoofdbronchus grenst. Deze worden gerekend tot de bifurcatieklieren. 2. een groep gelegen onder de V. pulmonalis inf. in het ligamentum pulmonale. Aan de linker zijde zouden deze klieren vaker voorkomen dan rechts. Zij zijn slecht te onderscheiden van de para-oesophageale klieren en vormen een tussenstation voor de lymfafvoer van de linker onderkwab naar de bifurcatieklieren of naar de para-oesophageale klieren.

C. INTRAPULMONALE KLIEREN. Deze klieren liggen tegen een bronchus, arterie of vene.

C, a. *Interlobaire lymfklieren*. In de rechter long wordt een onderscheid gemaakt tussen Igl. interlobares sup. en inf. De eerste liggen in de hoek gevormd door de bovenkwabsbronchus en -arterie enerzijds, de stambronchus en A. pulmonalis d. anderzijds. De Igl. interlobares inf. liggen om de splitsing van de midden- en onderkwabsbronchus. Het onderscheid in superieur en inferieur is voor de kliniek niet belangrijk. Rouvière beschrijft zelf vergrote inferieure klieren, die tot aan de plaats van de superieure klieren reiken. Links worden interlobaire klieren alleen gevonden in de splitsing van boven- en onderkwabsbronchus. De klieren onder de oorsprong van de lingulabronchus en boven de oorsprong van de bronchus van het apicalis inferior segment zijn het sterkst ontwikkeld.

C, b. *Lobaire lymfklieren* zijn niet constant aanwezig en klinisch niet van betekenis.

Een leerling van Rouvière, CORDIER, heeft een onderzoek gedaan naar de lobaire en segmentale lymfdrainage, samen met PAPAMILTIADES en CEDARD (1958). De uitkomsten van hun injectieonderzoek kunnen als volgt worden samengevat:

RECHTER LONG

a. Rechter bovenkwab:

1. apicale segment: afvloed naar de azygosklier, vandaar naar de rechter paratracheale keten; soms ook naar een boven de hoofdbronchus gelegen hilusklier.

2. dorsale segment: gedeeltelijk naar de azygosklier, gedeeltelijk naar de bifurcatieklieren, al of niet via een hilusklier.

3. pectorale segment: al of niet via een hilusklier naar de azygosklier, vandaar naar de rechter paratracheale lymfklieren.

Minder frequent vloeit de lymfe af via een hilusklier naar de bifurcatieklieren. Ook de prevasculaire mediastinale klieren kunnen de lymfe afvoeren. Als grote uitzondering wordt drainage naar de linker paratracheale keten gevonden.

b. Middenkwab:

Het mediale en laterale segment hebben dezelfde drainage: naar de lgl. interlobares inf., en vandaar naar de bifurcatieklieren en de azygosklier of direct naar de azygosklier. Cordier heeft meermalen gezien, dat een afvoerend lymfvat de trachea kruist naar de linker paratracheale keten.

c. Rechter onderkwab:

1. apicale segment: naar de bifurcatieklieren, bij uitzondering naar de klieren in het lig. pulmonale, soms naar de linker paratracheale keten.

2. de basale segmenten voeren de lymfe af naar de bifurcatieklieren, meestal via de lgl. interlobares inf., een enkele maal via de lgl. interlobares sup. Soms wordt de lymfe afgevoerd naar de klieren in het lig. pulmonale.

LINKER LONG

a. Linker bovenkwab:

1. apicale segment: afvoer hoofdzakelijk naar de linker paratracheale keten. Een enkele maal wordt afvloed via de bifurcatieklieren gevonden. Een derde afvloedmogelijkheid gaat via de lgl. arteriosumklier naar de prevasculaire keten.

2. dorsale segment: afvoer naar de linker paratracheale keten en via de lig. arteriosumklier naar de linker prevasculaire keten.

3. pectorale segment: naar de linker paratracheale keten via een op de linker hoofdbronchus gelegen hilusklier. Bij uitzondering worden de bifurcatieklieren aangetast.

4. lingula: afvoer naar de linker prevasculaire keten via een klier aan de onderzijde van de A. pulmonalis sin.; naar de linker paratracheale keten via de hilusklier op de linker hoofdbronchus gelegen, of naar de bifurcatieklieren via de lgl. interlobares.

De door Cordier nog genoemde differentiatie tussen 'un ganglion situé au bord inférieur de l'artère pulmonaire gauche' en 'un ganglion sus-bronchique du pédicule' is in ieder geval klinisch onmogelijk.

b. Linker onderkwab:

1. apicale segment: naar de hilusklieren, en vandaar naar de linker paratracheale keten of naar de bifurcatieklieren.

2. basale segmenten: via de lgl. interlobares naar de bifurcatieklieren. Cordier vond nooit afvloed uit de linker onderkwab naar de lig. pulmonale klieren.

Een analoog onderzoek heeft KUBIK (1957) bij honden verricht. De kleurstof werd door Kubik per bronchoscoop ingeblazen in een longsegment. Zijn resultaten komen vrij nauwkeurig overeen met die van Cordier. Hij vindt de linker paratracheale keten echter vrijwel niet aangetast. HOFFMANN en MODER (1959) onderzochten welke lymfklierstations metastasen bevatten bij patiënten met een perifeer carcinoom. Hun resultaten komen goed overeen met de gegevens van Cordier. In tegenstelling tot Cordier vonden zij echter wel metastasen in de klieren van het lig. pulmonale bij tumoren van de linker onderkwab. Uit bovenstaande gegevens blijkt, dat de metastaseringsweg betrekkelijk weinig varieert. Het is echter niet zo, dat alle tussenstations altijd worden aangedaan. Daarom is het niet logisch, de lymfklierstations naar hun functie te onderscheiden in primaire, secundaire en tertiaire stations, zoals Kubik c.s. voorstellen. Zo kan de azygosklier voor het apicale segment van de rechter bovenkwab het primaire lymfklierstation zijn, voor de middenkwab het primaire of tertiaire en voor de onderkwab het secundaire of tertiaire station.

De systematische indeling van Rouvière komt niet geheel overeen met de indeling die men in de kliniek gebruikt.

Men spreekt van *mediastinale klieren*, en bedoelt dan de mediastinale klieren en de peritracheale en bifurcatieklieren uit de groep peritracheo-bronchiale klieren zoals deze groepen door Rouvière omschreven worden. Tot de *hilusklieren* rekent men doorgaans de 'ganglions des pédicules pulmonaires' van Rouvière en de interlobaire klieren. Wij zullen ons bij het gebruik van deze terminologie aansluiten.

Aantoonbaarheid van lymfklieren en methoden van onderzoek

Een indeling van de intrathoracale lymfkliergroepen is voor de kliniek alleen nuttig, wanneer de klieren aantoonbaar zijn, wanneer het onderscheiden van de groepen zin heeft voor de therapie en wanneer aangetoond kan worden, dat er een verschil in prognose bestaat afhankelijk van de aangetaste lymfkliergroep.

Welke lymfklierstations zijn preoperatief aantoonbaar?

1. De mediastinale lymfklieren

Het is niet te verwachten, dat het onderscheiden van de paratracheale en anteromediastinale keten enige zin heeft voor de prognosebepaling. Zodra de mediastinale lymfklieren een bepaalde grootte bereikt hebben zijn zij op een voorachterwaartse thoraxfoto zichtbaar als een gelokaliseerde of gelijkmatige verbreding van de mediastinumschaduw. Op de zijdelingse thoraxfoto kan het mediastinum anterieus opgevuld worden door een meestal niet goed afgrensbare massa. Behalve door een verbreding van het mediastinum kunnen metastasen in mediastinale lymfklieren zich verraden door overgrijpen of druk op aangrenzende weefsels:

a. Druk op de V. cava sup. kan zich manifesteren door veneuze stuwings van hoofd, hals en een of beide armen. Door phlebografie van de V. cava sup. kunnen de stenose en de collaterale circulatie aangetoond worden. Indien de obstructie in de V. cava sup. distaal van de inmonding van de V. azygos gelegen is of incompleet is, behoeven geen stenoseverschijnselen aan hoofd, armen en hals zichtbaar te zijn. Het aantal gevallen waar onverwacht een stenose gevonden wordt is zo gering, dat dit onderzoek, dat voor de patiënt onaangenaam is, in onbruik is geraakt. De interpretatie van het phlebografische beeld van de incomplete stenose kan onzeker zijn, doordat het zeer moeilijk is een volledige vulling van de vene te bewerkstelligen. Er kan stratificatie van het contrast optreden (Puylaert, 1961), terwijl bovendien door bijmenging van bloed zonder contraststof lacunen in het vullingsbeeld kunnen ontstaan. Ook wordt een fysiologische, passagère vernauwing van de V. cava sup. beschreven, die berust op contractie van het vat (Amundsen en Sörensen, 1956).

b. Druk op de oesophagus kan slikklachten veroorzaken. In de met bariumpap gevulde oesophagus kunnen impressies zichtbaar worden. De frequentie waarin afwijkingen aan de oesophagus gevonden worden is echter gering (zie blz. 33). Daarentegen is het oesophagusonderzoek zo eenvoudig en belast het de patiënt zo weinig, dat een preoperatieve analyse van een bronchuscarcinoompatiënt niet volledig genoemd kan worden zonder roentgenologisch oesophagusonderzoek.

c. Druk op of doorgroei in een N. phrenicus of N. recurrens. De N. phrenicusverlamming kan bij thoraxdoorlichting niet gemist worden. De verlamming kan echter ook optreden door locale doorgroei door de tumor, en is dus geen bewijs van metastasen in het mediastinum. Ook een N. recurrensparalyse zal zelden diagnostische moeilijkheden opleveren.

d. Het overgrijpen van mediastinale metastasen op de tracheawand wordt meestal ontdekt bij bronchoscopisch onderzoek. Planigrafisch onderzoek van de trachea kan de uitgebreidheid vaak zeer goed zichtbaar maken. Een belangrijke vergroting van de bifurcatieklieren uit zich planigrafisch en bronchografisch als een vergroting van de bifurcatiehoek en een stomp worden van de carina. Metastasen in deze klieren, die geen aanleiding hebben gegeven tot een belangrijke ver-

groting zijn alleen te diagnosticeren door als routine deze klieren tijdens bronchoscopie te punteren.

Een veelbelovende nieuwe diagnostische methode is de *mediastinoscopie*. Deze methode is ontwikkeld door CARLENS en wordt in Nederland o.a. toegepast door REYNDERS, GROEN en WIEBERDINK (1961, 1962). Zij vonden in een serie van 71 patiënten 37 maal bij mediastinoscopie tumorweefsel of kliermetastasen in het mediastinum. Bij 34 patiënten werd geen tumorweefsel in het mediastinum gevonden; bij 5 van deze patiënten bleek bij operatie het mediastinum toch tumorweefsel of kliermetastasen te bevatten. De betrouwbaarheid berekenen deze auteurs op 85 tot 90 %; de resectieratio (d.i. de verhouding van het aantal resectie's tot het aantal thoracotomieën) steeg van 60 tot 90 %. REYNDERS (1963) acht een inspectie aan beide zijden noodzakelijk, daar de uitzonderingen op een ipsilaterale paratracheale metastasering in zijn materiaal talrijk zijn (tabel I). In een serie van 44 positieve mediastinoscopieën vindt hij de volgende tumor- en lymfklierlokalisaties.

Tabel I POSITIEVE MEDIASTINOSCOPIEËN (REYNDERS)

	<i>Bifurc.</i>	<i>L. Paratr.</i>	<i>R. Paratr.</i>	<i>Prae vasc.</i>	<i>Prae trach.</i>
6 links onder	2	5	3	—	—
1 linker hoofdbr.	—	1	—	—	—
8 links boven	—	6	3	2	1
	2	12	6	2	1
11 rechts onder	4	—	8	1	1
5 rechts midden	—	1	4	—	1
13 rechts boven	1	2	11	1	1
	5	3	23	2	3

Twee onderzoekmethoden zijn nog niet vermeld, nl. de pneumomediastinografie en de transversaalplanigrafie.

De pneumomediastinografie is een onderzoek waarbij een gas in het mediastinum wordt gebracht, waarna roentgenfoto's en planigrammen worden gemaakt. De transversaalplanigrafie is een vorm van planigrafie, waarbij de planigrafische sneden loodrecht op de lichaamsas van de patiënt worden gemaakt.

Beide onderzoeken vergen veel ervaring, daar de verkregen beelden vaak moeilijk te interpreteren zijn.

De transversaalplanigrafie heeft zeker betekenis voor de exacte lokalisatie van de tumor evt. met de metastasen voor bestralingstherapie.

2. De hilusklieren

Vergroting van hilusklieren kan vastgesteld worden op de voorachterwaartse en soms op de zijdelingse thoraxfoto. Vooral planigrafisch onderzoek in voorachterwaartse en zijdelingse richting is voor de analyse van hiluskliervergroting belangrijk. De bij dit onderzoek verkregen gegevens kunnen tevens de bronchoscopist behulpzaam zijn bij het verrichten van een transbronchiale punctie (SWIERENGA en VERSTEEGH 1956, VERSTEEGH 1962). Met het radiologische onderzoek kan men een vergroting van klieren aantonen, met de transbronchiale punctie kan men in vele gevallen vaststellen dat de vergrote klier carcinomateus geïnfiltreerd is.

V. OVERZICHT VAN GEGEVENS UIT HET PATIËNTENMATERIAAL

Aantal patiënten en geslachtsverdeling

Het materiaal van 232 patiënten is opgebouwd uit 227 mannen en 5 vrouwen. Dit is een verhouding van 45 : 1. In het materiaal van de Centrale Kanker Registratie bedraagt de verhouding 11,5 : 1 (Meinsma, 1963). Bij dit materiaal bevinden zich echter ook tumoren van de trachea en long. Hetzelfde bezwaar geldt voor de cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek. De cijfers voor 1960 van het C.B.S. luiden: mannen 1826, vrouwen 151, een verhouding van 12 : 1. Ten aanzien van de geslachtsverdeling toont ons materiaal een uitzonderlijke samenstelling. In de engelse en Amerikaanse literatuur wordt de verhouding meestal opgegeven als 10 : 1.

	mannen : vrouwen	totaal aantal
Moersch en McDonald (1953)	8.5 : 1	1000
Watson (1958)	9 : 1	
Nicholson, Fox en Bryce (1957)	13 : 1	414
Wiklund (1951)	9 : 1	259
Gerrits en Bagnay (1960)	26 : 1	547
Leids materiaal	45 : 1	232

Leeftijd

Bij de vrouwelijke patiënten bedroeg de leeftijd 49, 54, 56, 58 en 65 jaar. De leeftijdsverdeling voor de mannelijke patiënten wordt in het diagram in fig. 1 getoond. Ter vergelijking zijn de getallen van Meinsma (1962) opgenomen.

Tabel II LEEFTIJDVERDELING DER PATIËNTEN

	LEIDEN		WIKLUND (1951)		AUFSES (1953)		NICKSON (1957)		GERRITS en BAGNAY(1960)	
<i>leeftijd</i>	<i>totaal</i>	<i>perc.</i>	<i>totaal</i>	<i>perc.</i>	<i>totaal</i>	<i>perc.</i>	<i>totaal</i>	<i>perc.</i>	<i>totaal</i>	<i>perc.</i>
beneden 40 jr.	6	2.6	13	23	2.7	5	2.8	19	3	
van 40—49 jr.	37	15.5	29	160	18.8	29	16.3	98	18	
van 50—59 jr.	93	40.0	47	345	40.6	63	35.4	233	43	
van 60—69 jr.	83	35.8	18.5	277	32.6	65	36.5	167	31	
70 jr. en ouder	13	5.6	0.4	44	5.2	16	8.9	30	5	
	232		259		849		178		547	

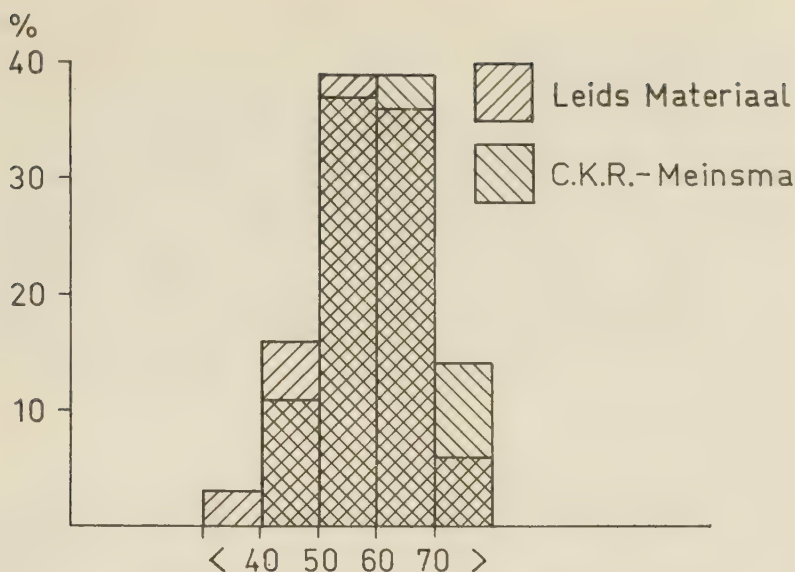


Fig.1 Procentuele verdeling

In tabel II wordt de leeftijdsverdeling van onze patiënten vergeleken met de gegevens van andere auteurs.

De getallen van Meinsma, die gebruikt zijn in fig. 1 hebben betrekking op mannelijke patiënten, zodat voor deze figuur ook van ons materiaal alleen de mannelijke patiënten werden berekend.

De C.K.R.-getallen tonen de top een decennium later dan ons materiaal. De verschillen zijn echter gering. De getallen in de leeftijdsgroep beneden 40 jaar ontbreken in het C.K.R.-materiaal.

Uit tabel II blijkt, dat in het materiaal van WIKLUND de top duidelijk in de leeftijdsgroep 50—59 jaar ligt. Het materiaal van AUFSES, NICKSON c.s. en GERRITS en BAGNAY toont een verdeling over de leeftijdsklassen, die vrijwel niet verschilt met de verdeling in ons materiaal.

Een geheel andere verdeling wordt gevonden bij BIGNALL en MOON (1955). Daar zij de leeftijdsgrenzen anders leggen moet de tabel worden omgewerkt.

leeftijd	BIGNALL en MOON		GERRITS en BAGNAY		WIKLUND	AUFSES	NICKSON	LEIDEN
	aantal	perc.	perc.	perc.	perc.	perc.	perc.	perc.
beneden 45 jr.	77							
van 45—49 jr.	81	158	34.9	21	42	21.5	19.1	18.1
van 50—54 jr.	103							
van 55—59 jr.	92	195	21.0	43	47	40.6	35.4	40.0
van 60—64 jr.	76							
65 jr. en ouder	24	100	22.1	36	18.9	37.8	45.4	41.4

Het meest opvallende is, dat terwijl bij Bignall en Moon ruim een derde der patiënten nog geen 50 jaar is, in alle andere publikaties uitgezonderd Wiklund, in deze groep slechts 10–20% van de patiënten wordt ondergebracht. Hoewel de getallen van Wiklund niet goed kloppen (totale percentage 107.9), is deze afwijking niet zo groot, dat in zijn materiaal de verdeling in de verschillende groepen belangrijk zou veranderen. De afwijkende getallen van Bignall en Moon kunnen ongedwongen verklaard worden door de aard van het materiaal: alle patiënten zijn chirurgisch behandeld. Dat hier het hoogste percentage verschuift naar de lagere-leeftijdsgroepen is begrijpelijk. Ook bij Wiklund speelt waarschijnlijk de selectie in zijn patiëntenmateriaal een rol. In ons materiaal werd een van de vier patiënten geopereerd, bij Wiklund twee van de drie.

Histologie

Voor de niet-patholoog-anatoom is de veelheid van namen voor eenzelfde celtype zeer verwarrend. Vergelijking met de histologische opbouw van het materiaal van anderen is vaak moeilijk. In een helder overzicht schept KREYBERG (1962) enige orde in de veelheid van termen. De door Kreyberg (1959) voorgestelde indeling, die ook door de Commissie Longcarcinoom van de Landelijke Organisatie voor de Kankerbestrijding is overgenomen (MEINSMAN, 1962) is gebruikt voor het Leidse materiaal. Inmiddels is de groep grootcellige carcinomen in Kreybergs indeling weer vervallen. Als verklaring geeft Kreyberg aan, dat door andere kleurmethoden de grootcellige carcinomen geïdentificeerd werden als plaveiseleelcarcinomen of als adenocarcinomen. Wanneer de in de ziektegeschiedenis gevonden histologische omschrijving niet in bovengenoemde indeling was in te passen werden de coupes opnieuw onderzocht door DR. R. O. VAN DER HEUL (Pathologisch Laboratorium der Rijksuniversiteit te Leiden).

Tabel III HISTOLOGISCHE INDELING VAN DE BRONCHUSCARCINOMEN

<i>Auteur</i>	<i>plav.c.c.</i>	<i>gp.c.c.</i>	<i>kle.c.c.</i>	<i>ad.c.</i>	<i>n.cl.</i>	<i> totaal</i>
KOLETSKY (1938)	40	35		22	3	100
OCHSNER, DINON en DERAKY (1945)	50	30		20		135
BÜRK (1947)	50.2	15.7	24.0	9.2		
WIKLUND (1951)	62.9	25.1		4.6	7.4	259
MOERSCH, McDONALD (1953)	39.5	37.8	9.0	13.7		1000
HUGUENIN (1953)	32	23	19	10	16	
SWIERENGA (1954)	50		31.8			
WALTER, PRYCE (1955, a)	60.4	7.7	15.9	15.5		207
NICHOLSON, FOX en BRYCE (1957)	56	16	21	6		414
CAPPELEN, EFSKIND en POPPE (1961)	48.7	3.9	19.6	12	15.7	433
NOHL (1962)	56.4		32.2	10.9	0.5	211
LEIDS MATERIAAL	51.7	12.5	25.9	4.7	5.2	232

Tabel III geeft een overzicht van de histologische verdeling in het materiaal van enkele auteurs die een gelijkluidende terminologie gebruiken. De gevonden percentages tonen aanzienlijke verschillen. Het percentage plaveiselcelcarcinomen schommelt tussen 50 en 60 % in de meeste publicaties. MOERSCH en MCDONALD vinden echter 39.5 % plaveiselcelcarcinomen, maar hebben een zeer hoog percentage grootcellige carcinomen. Deze auteurs vinden slechts 9 % kleincellige carcinomen, terwijl in de meeste andere publikaties percentages van 20 tot 25 worden gevonden.

Het percentage adenocarcinomen in ons materiaal is laag. Alleen bij NICHOLSON c.s. en WIKLUND worden getallen van gelijke orde gevonden.

Lokalisatie van de tumor en histologie

In tabel IV wordt in het eigen materiaal de histologische verdeling der tumoren in de verschillende lokalisaties nagegaan. Een patiënt met een dubbelcarcinoom ontbreekt.

Tabel IV LOKALISATIE EN HISTOLOGIE

<i>Ligging</i>	<i>plav.c.c.</i>	<i>kl.c.c.</i>	<i>gr.c.c.</i>	<i>ad.c.</i>	<i>n.cl.</i>	<i>totaal</i>	<i>perc.</i>
Re. hoofdbronchus	4	1	1	—	—	6	2.6
Stambronchus	2	2	1	—	3	8	3.4
Re. bovenkw. br.	25	12	2	4	—	43	18.6
perif.	11	1	1	3	3	19	8.2
Middenkwabsbr.	3	1	3	—	1	8	3.4
perif.	1	—	—	—	—	1	0.4
Re. onderkw. br.	19	8	7	—	2	36	15.6
perif.	6	—	1	—	—	7	3.0
Li. hoofdbrochus	5	2	—	—	1	8	3.4
Li. bovenkw. br.	22	21	2	1	1	47	20.3
perif.	6	4	3	2	—	15	6.5
Li. onderkw. br.	10	8	6	1	—	25	10.8
perif.	5	—	2	—	1	8	3.4
Totaal	119	60	29	11	12	231	

Verklaring van afkortingen gebruikt in tabel III en IV.

plav.c.c.	plaveiselcelcarcinoom
kl.c.c.	kleincellig carcinoom
gr.c.c.	grootcellig carcinoom
ad.c.	adenocarcinoom
n.cl.	niet te classificeren carcinoom
perc.	percentage
centr.	centraal
perif.	perifeer

In de volgende tabel wordt de ligging van de bronchuscarcinomen van ons materiaal vergeleken met gegevens over de ligging uit de literatuur.

Tabel V LIGGING DER BRONCHUSCARCINOMEN

Ligging	SALZER		BIGNALL MOON		LEIDEN		WIKLUND	SWIERENGA	NICHOL- SON C.S.
	aantal	perc.	aantal	perc.	aantal	perc.	perc.	perc.	perc.
Re. hoofdbronchus	25	2.7	—	—	6	2.6	—	5.4	5.0
Stambronchus	—	—	—	—	8	3.4	—	7.7	—
Re. bovenkw. br. centr.	212	23.0	76	16.8	43	18.6	23.5	20.5	22.5
perif.	68	7.6	—	—	19	8.2	—	—	—
Middenkwabsbr. centr.	28	3.0	—	—	8	3.4	—	—	—
perif.	8	0.8	—	—	1	0.4	3.5	4.5	3.0
Re. onderkw. br. centr.	131	14.2	114	25.0	36	15.6	26.2	11.9	19.0
perif.	59	6.4	—	—	7	3.0	—	—	—
Li. hoofdbronchus	22	2.4	—	—	8	3.4	0.4	10.3	7.0
Li. bovenkw. br. centr.	199	21.6	131	28.9	47	20.3	21.2	25.6	25.5
perif.	51	5.5	—	—	15	6.5	—	—	—
Li. onderkw. br. centr.	78	8.4	105	23.1	25	10.8	16.9	12.1	15.0
perif.	40	4.3	—	—	8	3.4	—	—	—
Totaal	921		453		231				

De verdeling over de kwabben stemt goed overeen met de gegevens van SALZER (1952) en SWIERENGA (1954) over een materiaal van 921, resp. 846 patiënten. In de rechter long worden 128, in de linker 103 tumoren gevonden, een verhouding van 55 : 45, die correspondeert met de volumeverhouding der beide longen. De verschillen met de verdeling in het materiaal van bovengenoemde auteurs zijn verwaarloosbaar, behalve wat betreft het percentage carcinomen van de linker hoofdbronchus, dat bij SWIERENGA veel hoger ligt.

Uit een minder gedetailleerd overzicht van BIGNALL en MOON (1955) blijken de percentages tumoren van de rechter bovenkwab en de linker onderkwab sterk af te wijken van onze getallen:

	BIGNALL MOON	LEIDEN	SALZER
Rechter bovenkwab	16.8	26.8	30.6
Linker bovenkwab	28.9	26.8	27.1
Rechter onderkwab	25.0	18.6	20.6
Linker onderkwab	23.1	14.2	12.7

Op blz. 54 zal nog gesproken worden over het door Bignall en Moon gevonden verschil in prognose van de tumoren in de verschillende kwabben: de lokalisatie in de rechter bovenkwab zou het gunstigst zijn, de lokalisatie in de linker onderkwab het ongunstigst. Gezien de belangrijke verschillen tussen hun en onze cijfers, en de verschillen in samenstelling van het materiaal, lijkt het waarschijnlijk dat de preoperatieve selectie van de rechter-bovenkwabstumoren gemakkelijker is

dan van de linker onderkwabstumoren. In tabel IV van Bignall en Moon wordt inderdaad vermeld, dat tijdens operatie in 62 % der linker onderkwabstumoren vergrote klieren in het mediastinum werden gevonden, tegenover 54 % bij rechter en linker bovenkwabstumoren. Zeer opvallend in tabel IV is dat met uitzondering van één, alle adenocarcinomen in de bovenkwabben gelokaliseerd zijn (zie blz. 42).

Therapie en histologie

In tabel VI en VIII zijn de histologische groepen en de toegepaste therapie gerubriceerd. In de rubriek radiotherapie zijn alle patiënten opgenomen die zodanig behandeld zijn, dat enigerlei effect verwacht zou mogen worden. Wanneer een patiënt, bij wie met radiotherapeutische behandeling was begonnen, na enkele dagen overleed of zich aan behandeling onttrok werd hij opgenomen in de rubriek geen behandeling. In de rubriek radiotherapie zijn wel opgenomen patiënten die geen adequate tumordosis of een uitsluitend palliatief bedoelde behandeling hebben gekregen. Onder gecombineerde therapie wordt verstaan operatieve therapie voorafgegaan of gevolgd door bestraling. Deze groep is zo klein, dat splitsing in pre- en postoperatieve bestraling of beide geen zin zou hebben. Proefthoracotomieën zijn niet afzonderlijk gerubriceerd, maar opgenomen in de rubriek 'radiotherapie' of 'geen therapie'.

Tabel VI THERAPIE EN HISTOLOGIE

<i>Histologie</i> (1)	<i>Totaal</i>		<i>Radiother.</i>		<i>Chirurgie</i>		<i>Comb.</i>		<i>Geen</i>	
	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
Plav.c.c.	120	51.7	50	41.3	36	29.8	25	20.7	9	7.5
Kleinc.c.	60	25.9	40	66.7	7	11.7	2	3.3	11	18.3
Grootc.c.	29	12.5	10	34.5	12	41.4	3	10.4	4	13.8
Adenocarc.	11	4.7	2	18.2	4	36.4	3	22.8	2	18.2
Niet class.	12	5.2	4	33.3	2	16.5	1	8.3	5	41.7
Totaal	232		106	45.7	61	26.3	34	14.7	31	13.5

Ruim 45 % van de patiënten werd radiotherapeutisch behandeld, 26 % uitsluitend chirurgisch en bijna 15 % chirurgisch behandeld met voor-en/of nabestraling; 13.5 % werd in het geheel niet behandeld.

Onze cijfers komen vrijwel overeen met de gegevens van GERRITS en BAGNAY (1960). Om vergelijking mogelijk te maken moeten enkele groepen bij elkaar gevoegd worden, daar deze schrijvers een kleiner aantal histologische typen onderscheiden. Een vergelijkbare tabel wordt gevonden bij CAPPELEN, EFSKIND en POPPE (1961).

Tabel VII CHIRURGISCHE OPERABILITEIT EN HISTOLOGISCH TYPE

<i>Histologie</i>	GERRITS en BAGNAY			CAPPELEN c.s.			LEIDS MATERIAAL		
	<i>Totaal aantal</i>	<i>Chir. operab. aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>Totaal aantal</i>	<i>Chir. operab. aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>Totaal aantal</i>	<i>Chir. operab. aantal</i>	<i>perc.</i>
Plav.c.c.	141	66	46.8	211	136	64	120	61	50.5
Kleinc.c.	66	11	16.7	85	25	29	60	9	15.0
Andere vorm	71	27	38	67	19	28	40	22	55.0
Niet class.	269	33	12.3	68	8	12	12	3	25.0
Totaal	547	137	26.9	431	188	43.6	232	95	40.9

Het is niet met zekerheid te zeggen of alle drie groepen chirurgisch operabele patiënten helemaal vergelijkbaar zijn. Gerrits en Bagnay verstaan onder chirurgisch operabele patiënten, patiënten die bij open thorax operabel zijn, omdat er geen ingroei in belangrijke organen en geen metastasen in de thorax zijn gevonden.

Hoewel de samenstelling van de groep geopereerde patiënten in ons materiaal niet veel zal verschillen, kan niet gezegd worden, dat er geen enkele patiënt bij is, bij wie niet-met-de-omgeving-vergroeide lymfklieren in het mediastinum aanwezig waren.

Cappelen c.s. omschrijven het door hen gehanteerde begrip 'resectable' niet nader. SWIERENGA (1954) vond op 846 patiënten 428 klinisch operabel, d.i. 50 % en 342 volgens de definitie van Gerrits en Bagnay chirurgisch operabel, d.i. 40 %. Deze getallen komen goed overeen met die van Cappelen en ons. OVERHOLT en BOUGAS (1956) konden 234 van 670 patiënten opereren, d.i. 35 %. Van 353 patiënten konden GIBBON c.s. (1957) 41 % opereren, 30 % was klinisch inoperabel. De getallen in kolom 3 van tabel VI geven de percentages ten opzichte van het totaal van 232 patiënten. De getallen in de kolommen 5, 7, 9 en 11 zijn de percentages in de histologische groep.

Van de grootcellige en adenocarcinomen werd het grootste percentage geopereerd (51.8 resp. 59.2 %). Deze cijfers verschillen sterk van die van Cappelen c.s., die bij 21 % van de grootcellige en 31 % van de adenocarcinomen een resectie verrichtten. Hun cijfers verschillen ook sterk met de getallen van Gerrits en Bagnay.

Het aantal geopereerde patiënten met een plaveiselcelcarcinoom is bij deze auteurs en ons vrijwel gelijk, 46.8 resp. 50.5 %.

Van de kleincellige carcinomen werd het grootste gedeelte bestraald. Zoals te begrijpen valt, is bij de onbehandelde patiënten het niet-geclassificeerde carcinoom het frequentst.

Een andere rubricering van tabel VI geeft een duidelijker beeld van de frequentie der histologische typen in de behandelingsgroepen (tabel VIII). Zonder of met voor- of nabestraling werden 95 patiënten geopereerd. Van deze patiënten hadden 61 of 64.2 % een plaveiselcel-

carcinoom, terwijl het percentage plaveiselcelcarcinomen in het gehele materiaal 51.7 bedraagt.

Tabel VIII HISTOLOGISCHE GROEP EN BEHANDELING

<i>Behandeling</i>	<i>Totaal</i>		<i>Plav.c.c.</i>		<i>Grootc.c.</i>		<i>Kleinc.c.</i>		<i>Adenocarc.</i>		<i>Niet class.</i>	
	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>
Radiotherapie	106	45.7	50	47.2	10	9.4	40	37.7	2	1.9	4	3.8
Chirurgie	61	26.3	36	59.0	12	19.7	7	11.5	4	6.6	2	3.3
Gecomb. ther.	34	14.7	25	73.5	3	8.8	2	5.9	3	8.8	1	2.9
Geen therapie	31	13.5	9	29.0	4	12.9	11	35.5	2	6.4	5	16.1
Totaal	232		120		29		60		11		12	

In de groep bestraalde patiënten is het percentage kleincellige carcinomen groter dan in het gehele materiaal. Ditzelfde geldt voor de groep patiënten, die geen therapie ontvingen.

VI. EIGEN GEGEVENS OVER AANTOONBAARHEID VAN VERGROTE LYMFKLIEREN. METHODEN

Van alle patiënten in dit onderzoek opgenomen werden de roentgenfoto's bekeken om de aantoonbaarheid en lokalisatie van intrathoracale vergrote lymfklieren te bepalen. Tot de roentgenfoto's behoren de voorachterwaartse en zijdelingse thoraxopnamen, de planigrammen, de bronchogrammen en de oesophagogrammen.

Een normale lymfklier is op een thoraxfoto of planigrafische opname niet aantoonbaar.

In tabel IX wordt een overzicht gegeven van de tumorlokalisatie en de beoordeling van de lymfklieren op roentgenologisch-klinische gronden en waar mogelijk gecorreleerd met de histologische uitslag.

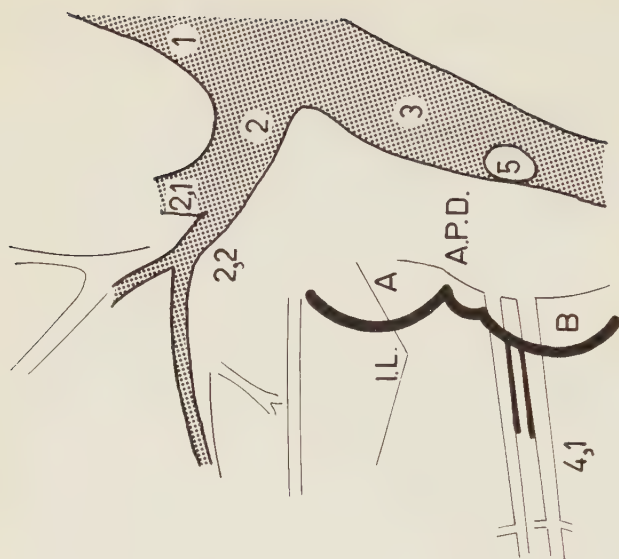
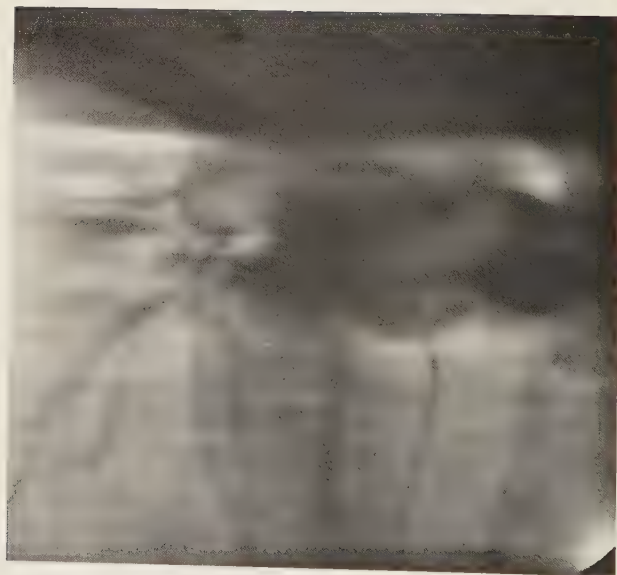
Tabel IX LOKALISATIE VAN DE TUMOR EN BEOORDELING DER INTRATHORACALE LYMFKLIEREN

<i>Lokalisatie</i>	<i>Totaal aantal</i>	<i>Histol. pos. roentg. neg.</i>	<i>Histol. pos. roentg. pos.</i>	<i>Histol. neg. roentg. neg.</i>	<i>Histol. onbekend roentg. pos.</i>	<i>Histol. onbekend roentg. neg.</i>
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Re. hoofdbr.	6	—	—	—	1	5
Stambr.	8	—	—	1	1	6
Re. bovenkw.	62	7	7	14	12	22
Middenkw.	9	1	1	2	3	2
Re. onderkw.	42	5	8	13	8	8
Li. hoofdbr.	8	2	—	1	—	5
Li. bovenkw.	64	4	4	16	2	38
Li. onderkw.	32	2	3	11	3	13
Totaal	231	21	23	58	30	99

Histologie onbekend betekent, dat de klinisch-roentgenologische uitspraak over de lymfklieren niet kon worden geverifieerd.

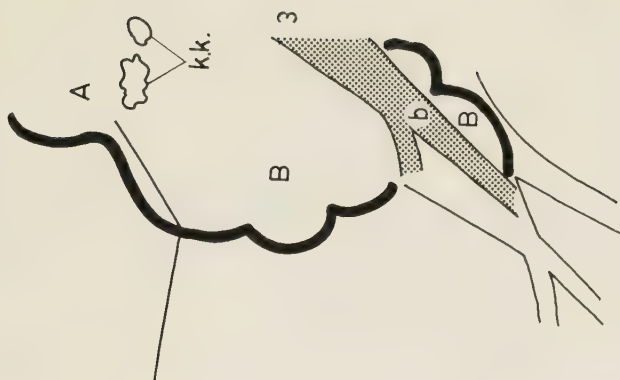
De getallen zijn per groep te klein om statistisch te toetsen. In de tabel frappeert het verschil tussen de linker en de rechter long met betrekking tot de frequentie waarin vergrote lymfklieren (als roentgenologisch criterium) of lymfklieren met metastasen (als histologisch criterium) worden gevonden. Rechts vinden wij op 127 tumoren 53 maal intrathoracale lymfkliermetastasen, c.q. vergroting, links op 104 tumoren slechts 20 maal. Dit is een verhouding van 1 : 2.5 tegenover 1 : 5.6. Dit verschil is zeer significant. Eenzelfde verhouding vinden we in

AFBEELDINGEN



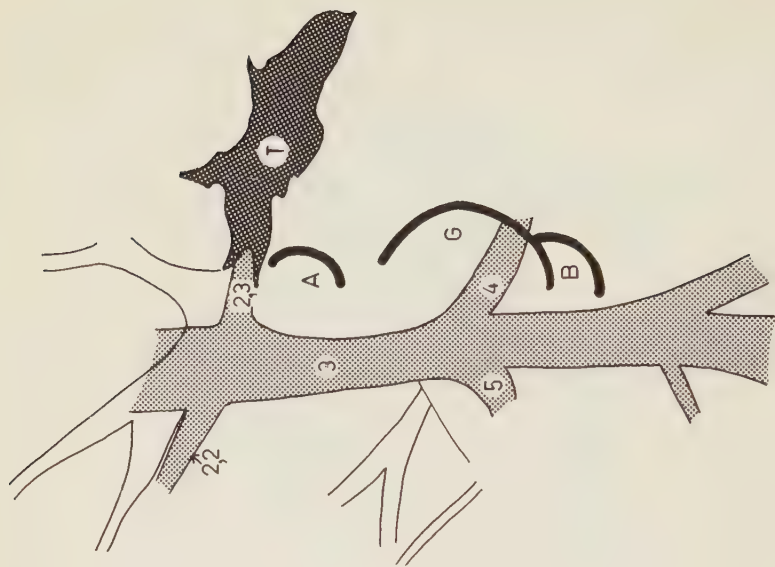
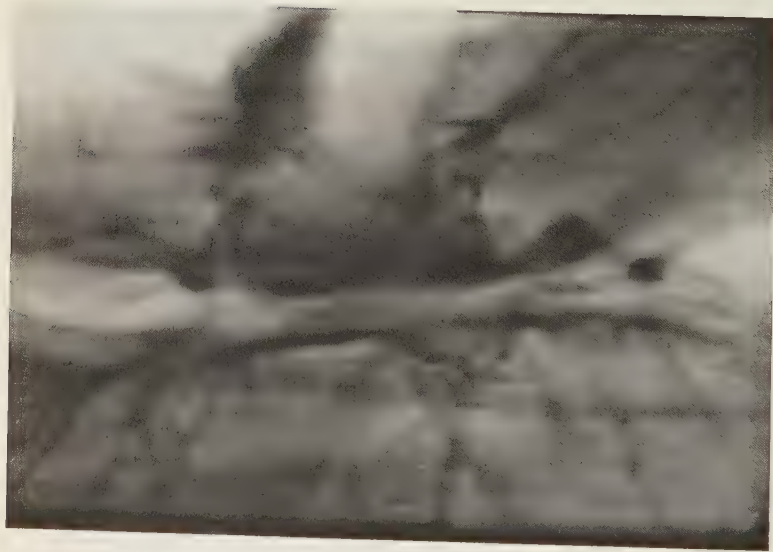
Verklaring der tekens in schema 1

- | | | | |
|-----|---------------------|--------|--------------------------------------|
| 1 | hoofdbronchus | 4,1 | laterale tak van middenkwabsbronchus |
| 2 | bovenkwabsbronchus; | 5 | apicalis inf. van onderkwab |
| 2,1 | apicale bronchus | A en B | interlobaire klier |
| 2,2 | dorsale bronchus | A.P.D. | A. pulmonalis d., descenderende tak |
| 3 | stambronchus | I.L. | interlobium |



Verklaring der tekens in schema 2

- 3 stambronchus
- 6 onderkwabsbronchus
- A en B interlobaire klier
- k.k. kalk



Verklaring der tekens in schema 3

2,2 dorsale bronchus van de bovenkwab

2,3 pectorale bronchus van de bovenkwab

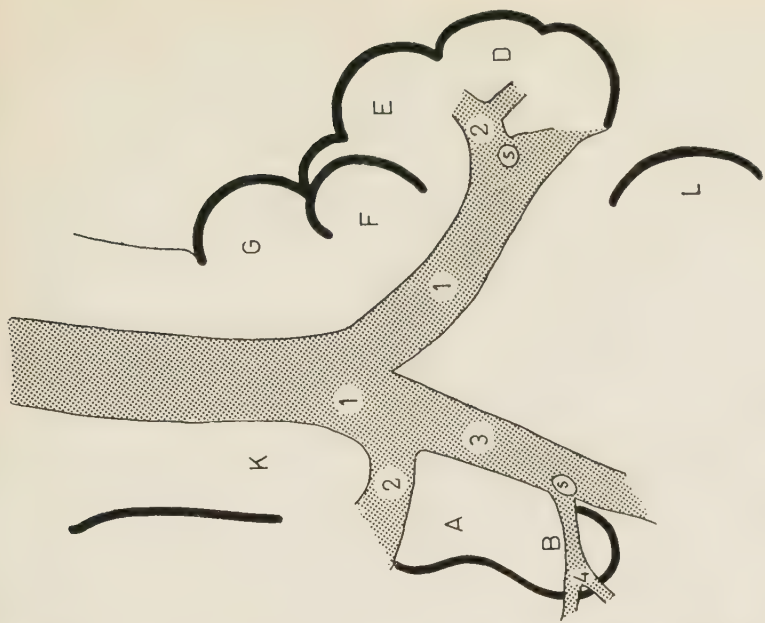
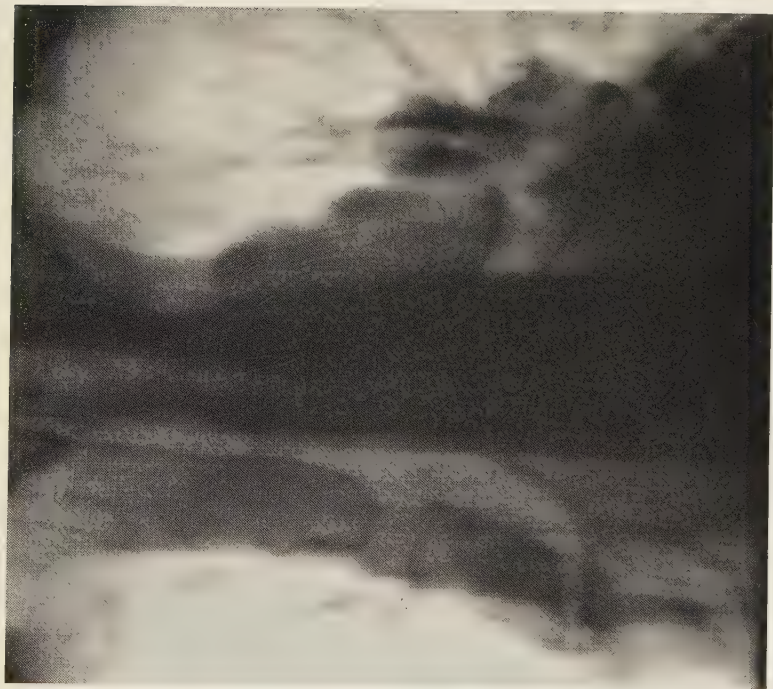
3 stambronchus

4 middenkwabsbronchus

5 apicalis inf. van de onderkwab

A, B en G interlobaire klieren

T tumor



Verklaring der tekens in schema 4

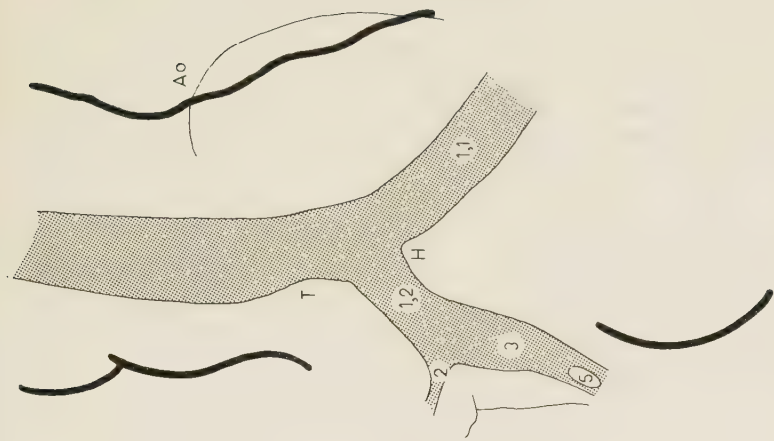
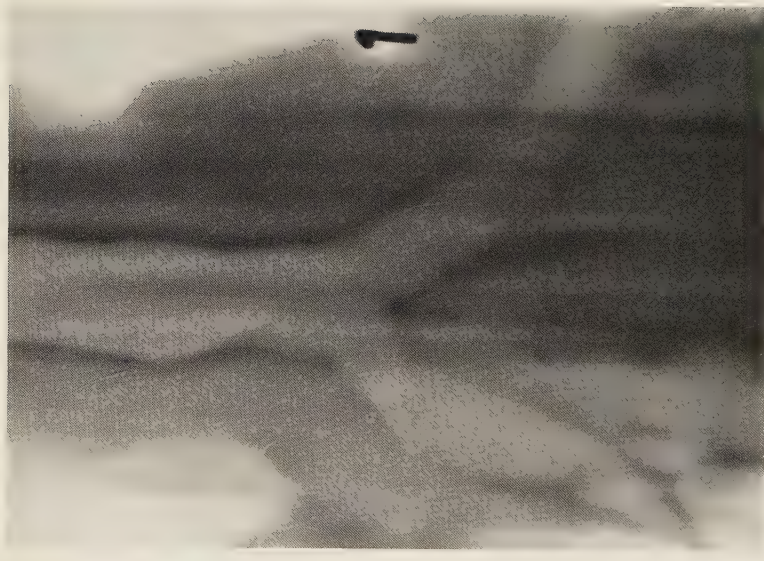
- | | | | |
|---|--------------------------------|--------------|-------------------------------|
| 1 | hoofdbronchus | A, B, D en E | interlobaire klieren |
| 2 | bovenkwabsbronchus | F | ganglion subbronchique gauche |
| 3 | stambronchus | G | lgl. arteriosum Botalli |
| 4 | middenkwabsbronchus | K | plaats van de azygosklier |
| 5 | apicalis inf. van de onderkwab | L | lgl. para-oesophageales |



Verklaring der tekens in schema 5

- 2 bovenkwabsbronchus
- D interlobaire klieren
- A.P.S. A. pulmonalis sin.

T tumor
I.L. interlobium



Verklaring der tekens in schema 6

- 1,1 linker hoofdbronchus
- 1,2 rechter hoofdbronchus
- 2 bovenkwabsbronchus
- 3 stambronchus
- 5 apicalis inf. van de onderkwab
- Ao Aorta
- T tumor
- H bifurcatieklieën

kolom 3. In deze kolom vinden we 16 tumoren in de rechter long, 7 in de linker long. In procentuele verhoudingen wordt dit 12,6 tegen 6,7. Ook dit verschil is significant.

Uit de tabel blijkt verder, dat 21 maal een onjuist-negatieve uitspraak is gedaan op grond van het klinisch-roentgenologisch onderzoek, maar geen onjuist-positieve uitspraak. Als wij tot de positieve gevallen ook die rekenen waarin geen histologische uitslag verkregen kon worden, maar waar het klinisch-roentgenologisch onderzoek suggestief was voor pathologische klieren, vinden we op 231 patiënten 74 positieve en 157 negatieve gevallen.

De *methode* waarmee de lymfkliervergrotingen werden aangetoond is vermeld in tabel X.

Tabel X METHODE VOOR HET AANTONEN VAN VERGROTE LYMFKLIEREN

<i>Lokalisatie van tumor</i>	<i>thoraxfoto v.a. zijd.</i>		<i>planigr.</i>	<i>bron- chogr.</i>	<i>oes.</i>	<i>Totaal</i>	<i>Lokalisatie van lymfkl.</i>
rechter bovenkwab	8	3	14	1	—	19	hilus
	3	—	6	1	—	7	mediastinum
	—	—	1	—	—	1	para-oesoph.
middenkwab	—	2	2	2	—	4	hilus
rechter onderkwab	5	3	11	1	—	15	hilus
	3	—	4	1	—	6	mediastinum
linker bovenkwab	—	—	5	—	—	5	hilus
	2	—	3	1	2	5	mediastinum
linker onderkwab	2	—	6	1	—	6	hilus
	1	—	—	—	1	2	mediastinum

Reeds op blz. 21 werd geconstateerd, dat de contrastvulling van de oesophagus voor het aantonen van mediastinale en para-oesophageale lymfkliermetastasen slechts geringe betekenis heeft. In alle drie gevallen waarin de oesophagusfoto mediastinale klierimpressies toonde, waren ook andere intrathoracale metastasen gevonden. De betrekkelijk geringe afmeting van de vergrote klieren zou een verklaring kunnen zijn voor het geringe aantal oesophagusfoto's met klierimpressies. Bovendien is de relatie van een vergrote klier tot de oesophagus heel anders dan die van een vergroot linker atrium. De oesophagus wordt door het vergrote linker atrium enigszins uitgespannen. Het volume van een vergrote klier is aanzienlijk kleiner en bovendien is het goed denkbaar, dat de richting waarin de klier zich vergroot niet naar de oesophagus toe is.

Ook de vullingsgraad zal een rol spelen. Gebruikt men veel dunne bariumpap, dan is de kans dat een betrekkelijk flauwe impressie schuil gaat groter, dan wanneer een contrastpap gebruikt wordt, die het

lumen van de oesophagus niet opvult, maar als een dunne laag aan het slijmvlies blijft kleven. De impressie van de linker hoofdbronchus kan verwarrend werken, daar de plaats hiervan overeenkomt met een impressie door vergrote bifurcatieklieren. Terwijl men zou verwachten, dat para-oesophageale klieren bij uitstek geschikt zijn om door oesophagusonderzoek aangetoond te worden, blijkt in ons materiaal, dat beide keren dat para-oesophageale klieren aanwezig waren, deze aangetoond werden door planigrafisch onderzoek, terwijl de oesophagusopnamen geen klierimpressies toonden.

De bronchografie kan op twee manieren bijdragen tot de diagnostiek van lymfkliermetastasen. De meeste bronchografische opnamen worden gemaakt met een opnametechniek en in een richting, die afwijken van de standaardopnamen. De grotere penetratie en/of geringe draaiing maken soms een mediastinum- of hilusklievergroting zichtbaar, die op de standaardopnamen wordt gemist.

Door het al of niet opzettelijk zichtbaar maken van de hoek van de hoofdcarina en de kwabscarinae kan een aanwijzing verkregen worden over de aanwezigheid van een vergroting van een lymfklier in de bifurcatie. Voorts kan een onregelmatigheid van de trachea- of bronchuswand wijzen op doorgroei vanuit een aangrenzende lymfklier. Deze gegevens moeten bronchoscopisch bevestigd worden. Hoewel de voorachterwaartse en zijdelingse thoraxfoto's belangrijke aanwijzingen kunnen geven voor de aanwezigheid van hilus- en mediastinale lymfkliervergroting, blijkt uit tabel X dat planigrafie de belangrijkste methode hiervoor is.

De keuze tussen een zg. dwars planigram, waarbij vlakken evenwijdig aan het sagittale vlak worden afgebeeld, en een voorachterwaarts planigram, waarbij de afgebeelde vlakken loodrecht op het sagittale vlak staan, wordt bepaald door de ligging van de klieren. De klieren die lateraal van de descenderende tak van de A. pulmonalis gelegen zijn worden beter zichtbaar op een voorachterwaarts planigram; de klieren ventraal of dorsaal van een bronchus gelegen zijn beter op een dwars planigram zichtbaar.

Uit tabel X blijkt, dat 49 maal een vergroting van hilusklieren werd gevonden. De frequentie van het aantonen van hilusklieren ligt daarmee zo hoog, dat de uitspraken van Schinz, Anacker en Zdansky niet goed te begrijpen zijn, tenzij hun uitspraak gebaseerd is op het beoordelen van uitsluitend een voorachterwaartse en zijdelingse thoraxfoto. De afbeeldingen 1 tot en met 6 laten voorbeelden zien van het planigrafische beeld van de verschillende lymfkliergroepen.

De afbeeldingen 1 en 3 zijn van dezelfde patiënt, een man van 59 jaar. De tumor is gelokaliseerd in het pectorale segment van de rechter bovenkwab. Klinisch-roentgenologisch metastasen in de hilusklieren. Bij operatie werd deze verwachting bevestigd, bovendien bleken mediastinale metastasen aanwezig.

Afbeelding 2 is ontleend aan een planigram van een man van 62 jaar, die bij Bevolkingsonderzoek een tumor in het rechter apicalis-inferior segment bleek te hebben, met uitgebreide metastasen in hilus, mediastinum en linker long.

Afbeelding 4 is niet afkomstig van een patiënt met een bronchuscarcinoom, maar met een zeer uitgebreide Morbus Besnier-Boeck-Schaumann.

Afbeelding 5 is een snede van het dwarsplanigram van een man van 60 jaar, die werd opgenomen met bovenbuiks- en rugpijnen, welke bleken te berusten op lever- en wervelmetastasen van een kleincellig carcinoom gelegen in de linker onderkwab.

Afbeelding 6 is een snede van een voorachterwaarts planigram van een man van 69 jaar met een tumor van de rechter bovenkwab. Er bestonden reeds uitgebreide mediastinale metastasen en metastasen op afstand.

De schema's afgedrukt bij de afbeeldingen zijn samengesteld door superpositie van enkele op elkaar volgende planigrafische sneden. De afbeelding van een planigrafische snede geeft wel het beste overzicht, maar laat niet noodzakelijkerwijs alle lymfkliercontouren zien.

VII. INDELING VAN HET PATIËNTENMATERIAAL VOLGENS STADIUM

Op bladzijde 12 zagen wij dat de omschrijving van de stadiumindeling volgens voorstel van de Deutsche Röntgen Gesellschaft luidt:

Stadium 1: de primaire tumor is beperkt tot de plaats van ontstaan, bij het centrale bronchuscarcinoom bij voorkeur tot een segmentbronchus. Geen lymfkliervergroting.

Stadium 2: de primaire tumor heeft de plaats van oorsprong, maar niet de longgrens overschreden. Uitbreiding op de lobaire bronchus. Geen vergroting van lymfklieren aantoonbaar.

Stadium 3: de primaire tumor heeft de longgrens overschreden. Uitbreiding op de hoofdbronchus, of vergroting van tracheo-bronchiale, paratracheale of para-oesophageale lymfklieren.

Stadium 4: de primaire tumor breidt zich verder uit in de omgeving, of er zijn metastasen op afstand.

De omschrijving van de eigen indeling luidt:

Stadium 1: perifere tumor zonder aantoonbare metastasen.

Stadium 2: centrale tumor zonder aantoonbare metastasen.

Stadium 3: tumor met hiluskliermetastasen.

Stadium 4: tumor met mediastinale metastasen en/of doorgroei in de omgeving.

Stadium 5: tumor met metastasen (lymfogene of hematogene) op afstand.

Naar deze twee indelingsschema's werd ons materiaal gerangschikt (tabel XI). Korthedshalve zal het stadiumgetal gevolgd worden door een D wanneer de D.R.G.-indeling gebruikt wordt, door een L wanneer de eigen indeling gebruikt wordt.

Tabel XI RUBRICERING VOLGENS STADIUMINDELING

a. volgens eigen stadiumindeling

b. volgens D.R.G.-stadiumindeling

	<i>plav.c.c.</i>	<i>kleinc.c.</i>	<i>grootc.c.</i>	<i>adenoc.</i>	<i>niet class.</i>	<i>totaal</i>	<i>perc.</i>
<i>a.</i>							
stadium 1	17	1	4	3	1	26	11.2
stadium 2	44	13	9	3	3	72	31.0
stadium 3	21	8	7	2	—	38	16.7
stadium 4	22	19	6	1	6	54	23.2
stadium 5	16	19	3	2	2	42	18.1
Totaal	120	60	29	11	12	232	

	<i>Plav.c.c.</i>	<i>Kleinc.c.</i>	<i>Grootc.c.</i>	<i>Adenoc.</i>	<i>Niet class.</i>	<i>Totaal</i>	<i>Perc.</i>
b.							
stadium 1	29	7	8	8	1	53	22.8
stadium 2	53	15	12	—	3	83	35.8
stadium 3	16	19	4	1	5	45	19.4
stadium 4	22	19	5	2	3	51	22.0
Totaal	120	60	29	11	12	232	

In de volgende tabel blz. 38 zijn de absolute getallen vervangen door het percentage, in de kolommen 3 tot en met 7 is het percentage berekend op de gehele groep van 232 patiënten, in kolom 8 het percentage per stadium en in de kolommen 9 tot en met 13 het percentage van een histologische groep in een bepaald stadium.

Het hoogste percentage wordt gevormd door de plaveiselcelcarcinomen in stadium 2, nl. 19 %. Bijna 10 % der plaveiselcelcarcinomen wordt gevonden in stadium 3 L en 4 L. De kleincellige carcinomen tonen een hoog percentage in stadium 4 L en 5 L.

Uit kolom 8 blijkt, dat ruim 30 % der bronchuscarcinomen in stadium 2 L onder behandeling kwam. Een schrikbarend hoog aantal, namelijk bijna 25 % van de patiënten bevond zich reeds in stadium 4 L op het moment van de keuze der therapie. Nog beklemmender worden de getallen wanneer de cijfers van 4 L en 5 L bij elkaar worden gevoegd: 41.5 % *der patiënten is inoperabel*. Van de patiënten met een kleincellig carcinoom is zelfs 63.4 % inoperabel op het moment van de therapiekeus, hetgeen blijkt uit tabel XIII.

In de kolommen 9 tot en met 13 van tabel XII blijkt de histologische verdeling per stadium. In stadium 1 L en 2 L worden meer, in stadium 4 L en 5 L minder plaveiselcelcarcinomen gevonden dan volgens het percentage plaveiselcelcarcinomen in het gehele materiaal (51.7 %) verwacht zou worden. Het omgekeerde zien we bij de kleincellige carcinomen, die relatief frequenter gevonden worden in stadium 4 L en 5 L, en minder frequent in stadium 1 L en 2 L. De cijfers voor het grootcellige carcinoom zijn minder sprekend.

De niet geclassificeerde tumoren tonen het hoogste percentage in stadium 4 L. Vermoedelijk kan dit het best verklaard worden door de slechte hanteerbaarheid van patiënten met uitgebreide mediastinale metastasen, zodat geen herhaalde poging wordt gedaan meer tumor-materiaal te bemachtigen, wanneer de diagnose carcinoom eenmaal vaststaat. Vergelijken we met de D.R.G.-indeling, dan blijkt daar dezelfde tendens waarneembaar. In onze indeling ligt het omslagpunt in stadium 3, in de D.R.G.-indeling tussen stadium 2 en 3 in.

In kolom 3 tot en met 7 van tabel XII werd het percentage berekend ten opzichte van het gehele materiaal; in kolom 9 tot en met 13 ten

Tabel XII RUBRICERING VOLGENS STADIUMINDELING, in percentages

a. volgens eigen stadiumindeling

b. volgens D.R.G.-stadiumindeling

stadium	aantal	plav.c.c.	kleinc.c.	grootc.c.	adenoc.	niet cl.	perc.	plav.c.c.	kleinc.c.	grootc.c.	adenoc.	niet cl.
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
a.												
stadium 1	26	7.3	0.4	1.7	1.3	0.4	11.2	65.4	3.8	15.4	11.5	3.8
stadium 2	72	19.0	5.6	3.9	1.3	1.3	31.0	61.1	18.1	12.5	4.2	4.2
stadium 3	38	9.1	3.4	3.0	0.9	—	16.7	55.3	21.1	18.4	5.3	—
stadium 4	54	9.5	8.2	2.6	0.4	2.6	23.2	40.7	35.2	11.1	1.9	11.4
stadium 5	42	6.9	8.2	1.3	0.9	0.9	18.1	38.1	45.2	7.1	4.8	4.8
b.												
stadium 1	53	12.5	3.0	3.4	3.4	0.4	22.8	54.7	13.2	15.0	15.0	1.9
stadium 2	83	22.8	6.5	5.1	—	1.3	35.8	63.9	18.1	14.5	—	3.6
stadium 3	45	6.9	8.2	1.7	0.4	2.2	19.4	38.3	40.4	8.5	2.1	10.6
stadium 4	51	9.5	8.2	2.2	0.9	1.3	22.0	40.8	38.8	10.2	4.1	6.1
		51.7	25.9	12.5	4.7	5.2						

opzichte van het totale aantal per stadium. In tabel XIII is het percentage van een histologisch type in een bepaald stadium berekend, waaruit duidelijker blijkt in welk stadium het grootste percentage van een bepaald type onder behandeling komt.

Tabel XIII PERCENTAGE VAN HISTOLOGISCH TYPE PER STADIUM

a. volgens eigen indeling

b. volgens D.R.G.-indeling

	<i>plav.c.c.</i>		<i>kleinc.c.</i>		<i>grootc.c.</i>		<i>adenoc.</i>	<i>niet class.</i>
	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>perc.</i>	<i>aantal</i>	<i>aantal</i>
<i>a.</i>								
stadium 1	17	14.2	1	1.7	4	13.8	3	1
stadium 2	44	36.7	13	21.1	9	31.0	3	3
stadium 3	21	17.5	8	13.3	7	24.1	2	—
stadium 4	22	18.3	19	31.7	6	20.7	1	6
stadium 5	16	13.3	19	31.7	3	10.3	2	2
<i>b.</i>								
stadium 1	29	24.2	7	11.7	8	27.6	8	1
stadium 2	53	44.2	15	25.0	12	41.4	—	3
stadium 3	16	13.3	19	31.7	4	13.6	1	5
stadium 4	22	18.3	19	31.7	5	17.2	2	3

In de stadia waar men de patiënten *klinisch operabel* acht, stadium 1 L tot en met 3 L, en stadia 1 D en 2 D, bevinden zich 68 % der *plaveiselcelcarcinomen*, 36 % der *kleincellige carcinomen*, 68 % der *grootcellige carcinomen*. De aantallen adenocarcinomen en niet geclassificeerde carcinomen zijn te gering om percentages te berekenen. Dat acht van de elf adenocarcinomen in de vroege stadia onder behandeling komen is een duidelijke aanwijzing, dat dit type tumor in biologisch opzicht dichter bij de plaveiselcelcarcinomen staat dan bij de kleincellige carcinomen.

In de laatste tabel komt duidelijk naar voren, dat stadium 1 L, 2 L en 3 L samen vrijwel overeenkomen met stadium 1 D en 2 D. Stadium 4 L verschilt van stadium 3 D hierin, dat in 4 L doorgroei in de omgeving is opgenomen, welk criterium in de D.R.G.-indeling onder stadium 4 valt.

VIII. OVERLEVINGSCURVEN

In de figuren 2 tot en met 5 worden de overlevingstijden op de X-as uitgezet tegen het percentage van de patiënten uit een bepaalde groep (bijv. stadium of histologisch type) op de Y-as.

Onder *overlevingstijd* wordt verstaan de tijd dat de patiënt nog in leven is, gerekend vanaf het moment dat de therapie werd ingesteld, of dat besloten werd geen therapie toe te passen.

Het ogenblik van de beslissing over de therapie is namelijk het enige moment, dat met een zekere betrouwbaarheid ook achteraf in de status kan worden teruggevonden.

Het verloop van een grafiek van de overlevingstijden wordt verondersteld de prognose te weerspiegelen. Hoe steiler een curve verloopt en hoe vroeger de X-as wordt gesneden, hoe ongunstiger de prognose genoemd kan worden. Deze uitdrukkingswijze is echter niet exact genoeg als men het begrip 'betere prognose' ook statistisch wil hanteren. In dit geval kan de volgende definitie gelden: *De prognose van een groep patiënten wordt gunstiger geacht wanneer de kans van een individu uit de ene groep om een individu uit een andere groep te overleven groter dan 0.5 is.*

Op blz. 67 wordt een kort overzicht gegeven van de gebruikte statistische procedures.

HISTOLOGIE EN PROGNOSE

De grafiek in figuur 2 toont de overlevingstijden per histologische groep en van het gehele materiaal.

Van alle patiënten is na 6 maanden 50 % overleden, na 19½ maand is 75 % overleden. Na 5 jaar is 10 % nog in leven.

Van de patiënten met een plaveiselcelcarcinoom is na 10 maanden 50 % overleden en na 27 maanden 75 %. Als andere uiterste blijkt, dat van de patiënten met een kleincellig carcinoom na 3 maanden reeds 50 % is overleden, na 6 maanden 75 %. De groep niet-geclassificeerde carcinomen blijkt op grond van het curveverloop niet uit een zo groot aantal kleincellige carcinomen te bestaan, dat de curven van deze twee groepen parallel lopen. De mortaliteit in de eerste zes maanden is nog aanzienlijk groter in de groep kleincellige carcinomen.

Daar de helft van de bronchuscarcinomen een plaveiselcelcarcinoom is, verwondert het niet, dat de curve van het gehele materiaal weinig afwijkt van de plaveiselcelcarcinoomcurve. Ook de vorm van de curve van het grootcellige carcinoom is met die van het plaveiselcelcarcinoom vrijwel identiek.

Een merkwaardig verloop toont de overlevingscurve van de adenocar-

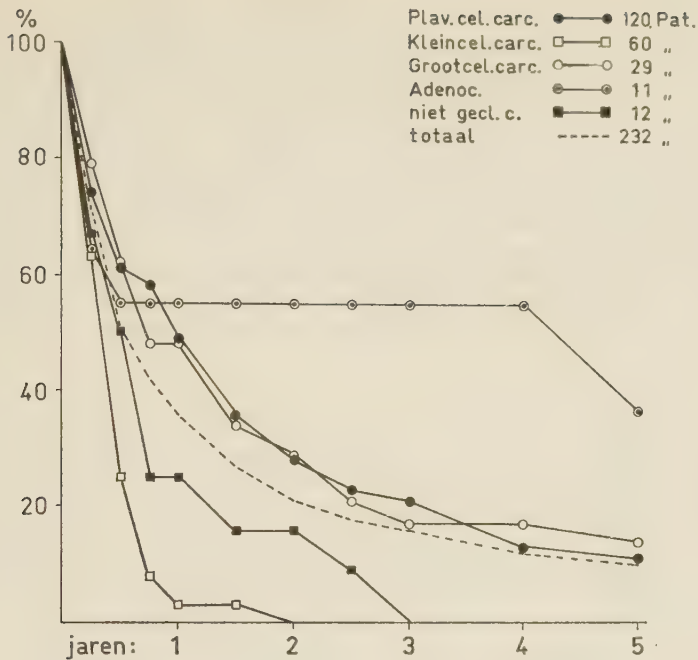


Fig. 2 Overlevingstijden v. h. gehele materiaal
en v. d. histologische groepen

cinoompatiënten. De aanvankelijk vrij steil verlopende curve buigt na 6 maanden abrupt om en blijft evenwijdig lopen met de X-as. Van de elf patiënten overlijden vijf binnen zes maanden, twee overlijden na vier jaar, van de resterende vier hebben bij het beëindigen van het onderzoek drie een overlevingstijd van meer dan vijf jaar, één leeft langer dan 56 maanden. TALA en VIRKKULA (1960) vonden in een reeks van 89 patiënten met een perifeer bronchuscarcinoom een hoger percentage driejaarsoverleving voor de adenocarcinomen. Het vermoeden van een gunstiger prognose wordt ook geuit door DE BOER en BAKKER (1962).

Tot geheel andere conclusies komen GIBBON c.s. (1957). Bij 145 geopeerde patiënten vonden zij acht maal een adenocarcinoom (5.5 %). Bij zes van de acht adenocarcinoompatiënten bestond reeds een extrapulmonale uitbreiding. CAPPELEN c.s. (1961) noteren een driejaars-overleving voor adenocarcinomen van 8 %. OVERHOLT (1949, 1956) vindt eveneens de prognose van het adenocarcinoom slecht. WIKLUND (1951) vindt een drie- en vijfjaarsoverleving van 40 %, hij heeft echter slechts vijf patiënten met een adenocarcinoom. BIGNALL en MOON (1955) vinden een vijfjaarsoverleving van 41 % voor 60 patiënten met een adenocarcinoom. Van enkele in de literatuur gevonden getallen wordt in tabel XIV een overzicht gegeven.

Tabel XIV HISTOLOGIE EN OVERLEVINGSTIJD

		CAPPELEN C.S. (1961)	GERRITS en BAGNAY (1960)	OVERHOLT (1949)	WIKLUND (1951)	BIGNALL en MOON (1955)	LEIDEN
<i>Plav.</i>	aantal	211	141		45	275	120
<i>cel</i>	3-jr. %	25	23		49		21
<i>carc.</i>	5-jr. %	22	12	71	40	36	11
<i>Klein-</i>	aantal	85	66				60
<i>cell.</i>	3-jr. %	6	5				0
<i>carc.</i>	5-jr. %		2				0
<i>Groot-</i>	aantal	17					29
<i>cell.</i>	3-jr. %						17
<i>carc.</i>	5-jr. %	6					14
<i>Adeno-</i>	aantal	52		12	5	60	11
<i>carc.</i>	3-jr. %	8			40		55
	5-jr. %			11	40	41	36
<i>Niet</i>	aantal	68	269				12
<i>gecl.</i>	3-jr. %	6	11				0
<i>carc.</i>	5-jr. %		8				0

De groep *adenocarcinomen* toont nog andere opvallende trekken.

a. Geslacht. Drie van de elf patiënten zijn vrouwen, in het gehele materiaal vinden wij slechts vijf vrouwen op 232 patiënten. In tegenstelling tot de conclusie van VAN RIJSSEL (1956) lijkt dus in ons materiaal de kans om een adenocarcinoom te krijgen voor man en vrouw niet gelijk. Gezien het verschil in frequentie van de diagnose adenocarcinoom in zijn en ons materiaal is er een belangrijk verschil in opbouw van deze twee groepen patiënten. De gegevens van Van Rijssel zijn verkregen van sectiemateriaal. De verhouding man : vrouw bedraagt in zijn materiaal 10 : 3, in ons materiaal 45 : 1. Van Rijssel vindt op 89 patiënten met een bronchuscarcinoom veertien maal een adenocarcinoom, in ons materiaal komt elf maal een adenocarcinoom voor op 232 patiënten.

b. Toevallige ontdekking. Bij vijf patiënten met een adenocarcinoom werd de tumor toevallig ontdekt. In het gehele materiaal is 49 maal de tumor toevallig ontdekt. Dit verschil in frequentie is zwak significant. Mogelijk kan het verschil in frequentie verklaard worden door een relatief langzame groei van dit histologische type.

c. Voorkeurslokalisatie. Zeer opvallend is de voorkeurslokalisatie van de adenocarcinomen: tien van de elf worden aangetroffen in de bovenkwabben. Deze voorkeur voor de bovenkwabben is ook reeds door VAN RIJSSEL beschreven. Het steile verloop van het eerste deel van de overlevingscurve doet denken aan de mogelijkheid, dat postoperatieve complicaties een rol hebben gespeeld. Van de vijf patiënten echter die in het eerste half jaar overleden, zijn slechts twee geopereerd, bij een van hen leidden hersenmetastasen tot de dood, de andere overleed zes

maanden na de ingreep. Postoperatieve complicaties kunnen het steile curveverloop niet verklaren.

De groep adenocarcinoompatiënten onderscheidt zich dus in de volgende opzichten:

in deze groep komt een relatief groot aantal vrouwelijke patiënten voor, er zijn relatief meer toevallig ontdekte tumoren bij de adenocarcinomen, tien van de elf adenocarcinomen zijn gelegen in de bovenkwabben. Het belangrijk hogere percentage adenocarcinomen dat goed afgrensbaar is zou kunnen wijzen in de richting van een overwegend expansieve groei, de zeer lange overlevingstijd in deze groep (blz. 59, fig. 7) wijst mogelijk in de richting van een relatief langzame groei.

STADIUM EN PROGNOSE

In figuur 3 worden de overlevingscurven weergegeven per stadium, in fig. 3a volgens de eigen indeling, in fig. 3b volgens de D.R.G.-indeling. Tussen stadium 1 L en 2 L en tussen stadium 3 L en 4 L wordt een zeer significant verschil in prognose gevonden. Geen significant verschil in prognose is aantoonbaar tussen stadium 2 L en 3 L en stadium 4 L en 5 L. Ook tussen stadium 1 D en 2 D bestaat een zeer significant verschil in prognose, evenals tussen stadium 2 D en 3 D. Geen signi-

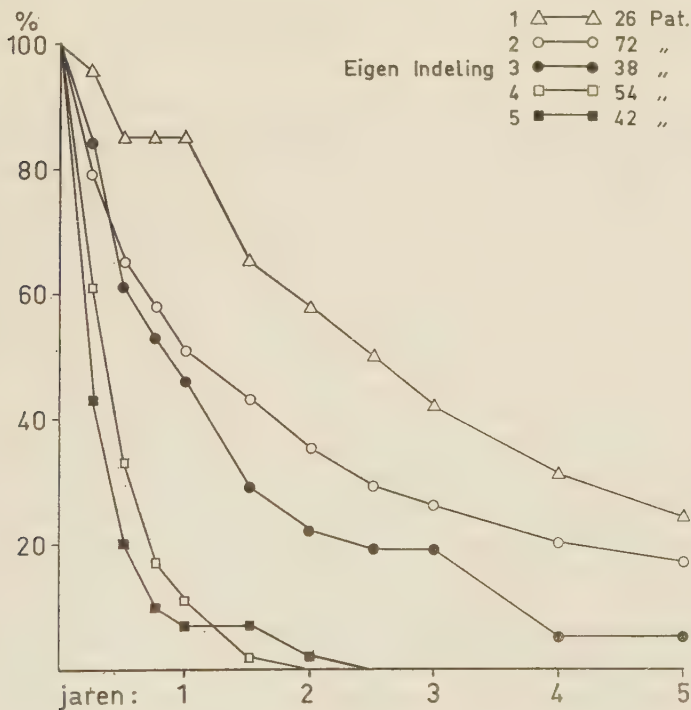


Fig 3a. Overlevingstijden per stadium

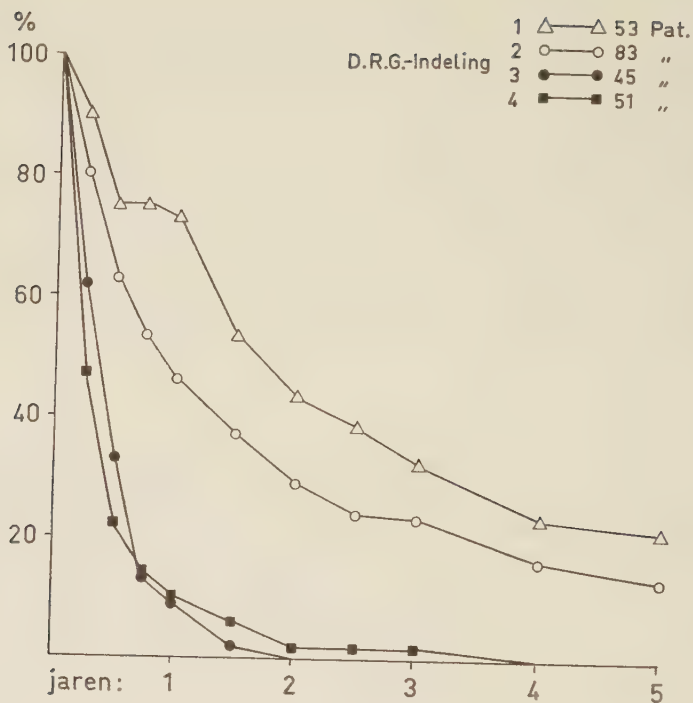


Fig. 3b. Overlevingstijden per stadium

ficant verschil in prognose wordt gevonden tussen stadium 3 D en 4 D. Dit betekent, dat het onderscheid tussen een perifere en een centrale tumor zonder aantoonbare metastasen zinvol is. De prognose van een centrale tumor zonder hiluskliermetastasen is echter niet gunstiger dan van een perifere of centrale tumor met hiluskliermetastasen. Wanneer mediastinale metastasen of doorgroei in extra-pulmonale weefsels aantoonbaar zijn, wordt de prognose aanzienlijk ongunstiger dan wanneer alleen hiluskliermetastasen aantoonbaar zijn. Daarentegen blijkt de prognose van de groep met mediastinale metastasen niet significant te verschillen van die van de groep met metastasen op afstand. Naar aanleiding van tabel XIII werd reeds opgemerkt, dat stadium 1 L, 2 L en 3 L tezamen vrijwel overeenkomen met stadium 1 D en 2 D (zie blz. 39). De laatste twee stadia van beide indelingen verschillen hierin, dat in de eigen indeling doorgroei in de omgeving in het voorlaatste stadium is opgenomen en in de D.R.G.-indeling in het laatste stadium.

Dat de stadia 3 D en 4 D vrijwel gelijk zijn aan onze stadia 4 L en 5 L wordt duidelijker zichtbaar, wanneer een overzicht gegeven wordt van het aantal maanden waarna 50, resp. 75 % der patiënten in deze stadia is overleden.

	50 %	75 %
stadium 4 L	4	7
stadium 3 D	4	6.5
stadium 5 L	2.5	5
stadium 4 D	3	5.5

De onderlinge verhouding der curven voor stadium 1 L, 2 L en 3 L naast stadium 1 D en 2 D wordt overzichtelijker in fig. 3c. Er blijkt bij statistische bewerking der gegevens geen significant verschil in prognose te bestaan tussen deze stadia.

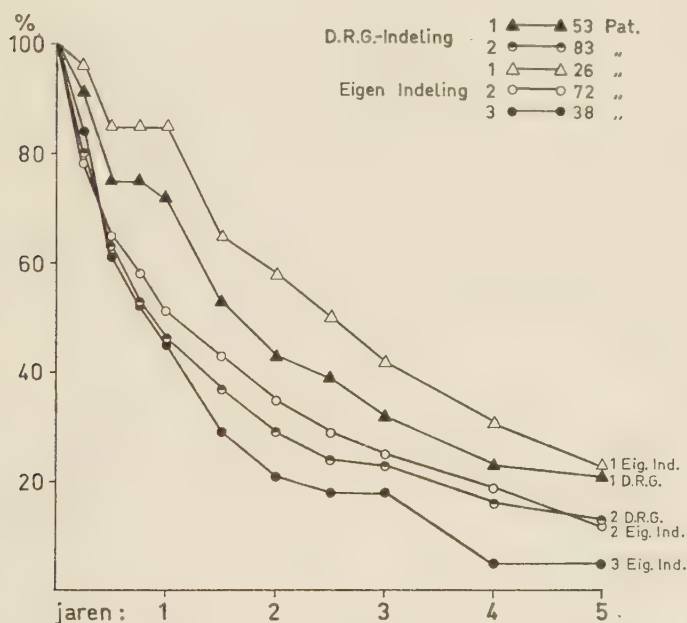


Fig. 3c. Overlevingstijden per stadium

Stadium, histologische groep en prognose

Men kan zich afvragen in hoeverre het histologische type van invloed is op de curven in de verschillende stadia. In fig. 4a, b en c zijn de curven uitgezet van de plaveiselcelcarcinomen in de verschillende stadia. De uitkomsten van de statistische bewerking van deze gegevens wijken af van de conclusies uit het gehele materiaal getrokken. Er blijkt geen significant verschil in prognose aantoonbaar tussen stadium 1 L en 2 L. Ook in dit materiaal blijkt tussen stadium 2 L en 3 L geen significant verschil in prognose te bestaan. Het verschil in prognose tussen stadium 3 L en 4 L is zeer significant, tussen stadium 4 L en 5 L niet significant.

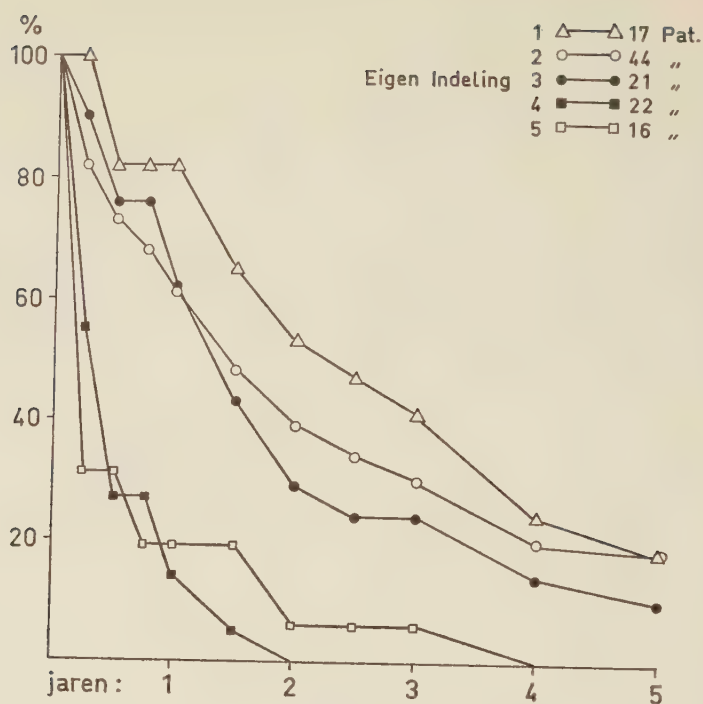


Fig. 4a. Overlevingstijden per stadium voor Plaveiselcarcinoom

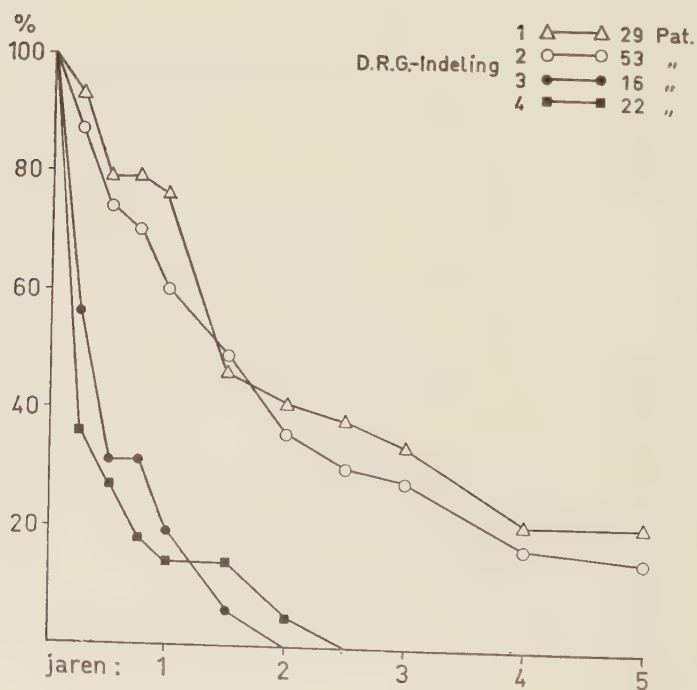


Fig. 4b. Overlevingstijden per stadium voor Plaveiselcarcinoom

Van de andere histologische groepen behalve de groep grootcellige carcinomen zijn de aantallen in stadium 1 L en 2 L te gering om een uitspraak te kunnen doen. Ook in de groep grootcellige carcinomen is geen significant verschil in prognose te zien tussen de stadia 1 L en 2 L. Worden de kleincellige carcinomen, de adenocarcinomen, de grootcellige carcinomen en de niet-geclassificeerde carcinomen gecombineerd, dan blijkt in deze combinatie het verschil in prognose tussen stadium 1 L en 2 L zeer significant te zijn.

Zowel in de eigen indeling als in de D.R.G.-indeling wordt een zeer significant verschil in prognose gevonden tussen stadium 3 L en 4 L resp. 2 D en 3 D. (Fig. 4a resp. 4b.)

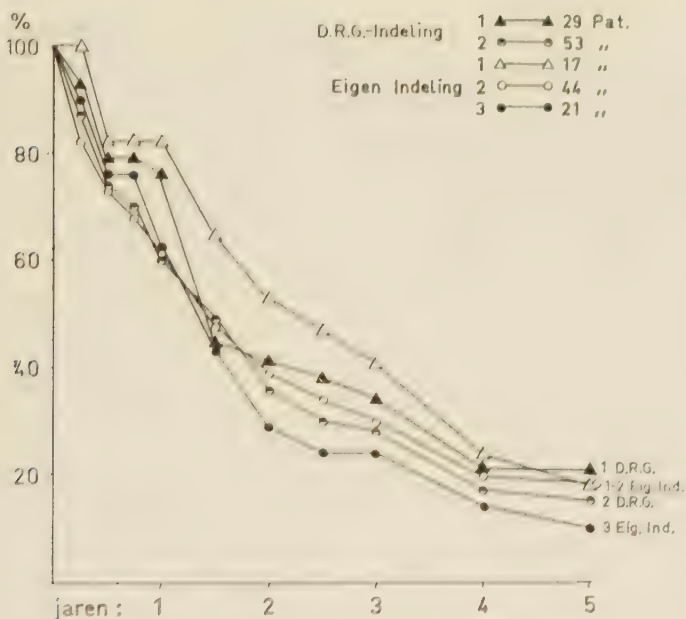


Fig.4c. Overlevingstijden per stadium voor Plaveiselcarcinoom

In fig. 5a en b zijn de curven weergegeven van de overlevingstijden van de patiënten met een kleincellig carcinoom. Stadium 1 L ontbreekt in fig. 5a, daar slechts een patiënt zich in dit stadium bevond. Bij statistische bewerking werd in deze groep geen significant verschil in prognose gevonden tussen stadium 3 L en 4 L, resp. 2 D en 3 D.

CONCLUSIE: Voor het totale materiaal blijkt de prognose van het perifere carcinoom zonder metastasen zeer significant gunstiger dan van het centrale carcinoom zonder metastasen. In de groep plaveiselcelcarcinomen is dit verschil echter niet aantoonbaar. Er is geen significant verschil in

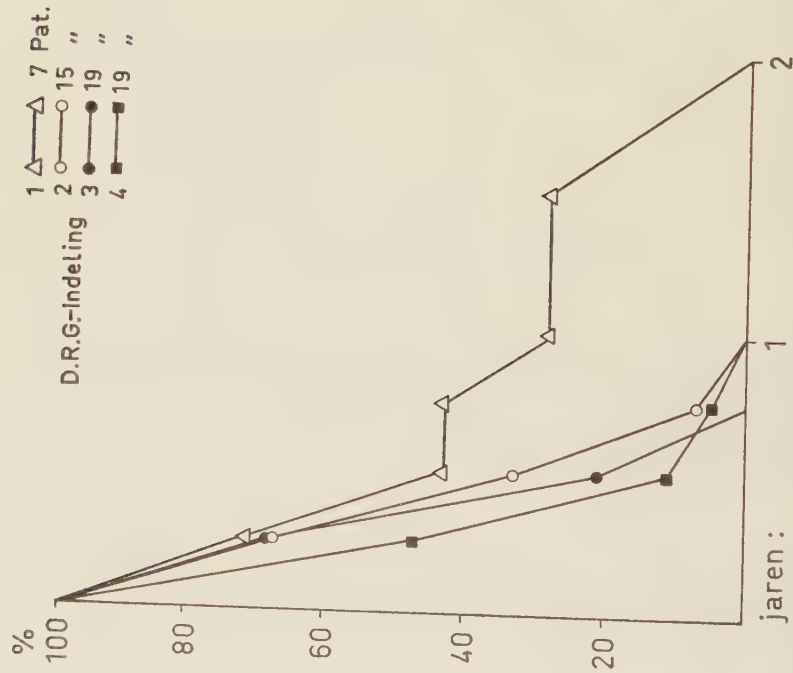


Fig. 5b. Overlevingstijden Kleincellig Carcinoom

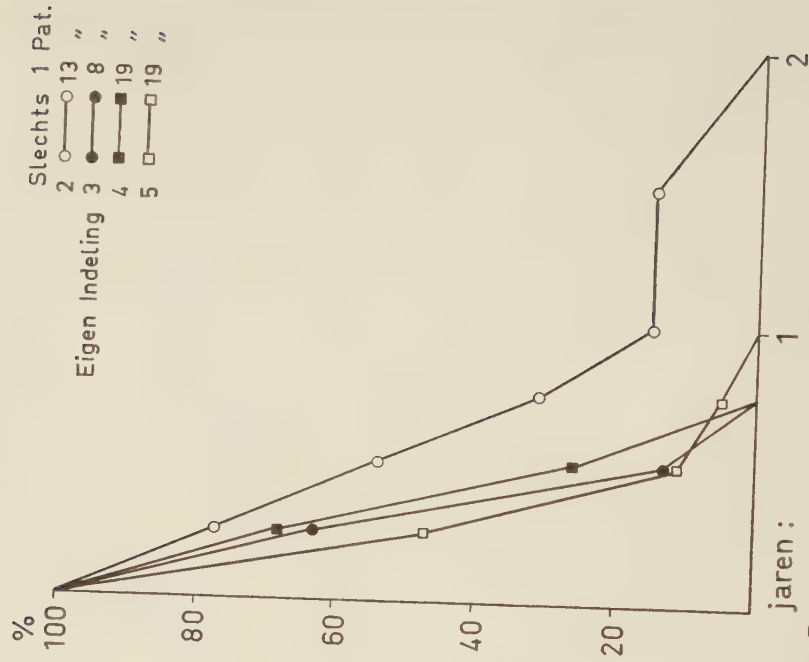


Fig. 5a. Overlevingstijden Kleincellig Carcinoom

prognose aantoonbaar tussen de centrale tumoren zonder hilusklie metastasen en de perifere of centrale tumoren met hilusklie metastasen. Voor het gehele materiaal en voor de plaveiselcelcarcinomen afzonderlijk is een zeer significant verschil in prognose gevonden tussen de tumoren met hilusklie metastasen en de tumoren met mediastinale metastasen of doorgroei buiten de long. Dit verschil is niet aantoonbaar voor de kleincellige carcinomen. Het proces is in de groep kleincellige carcinomen in deze stadia blijkbaar regelmatig verder voortgeschreden dan met de gebruikte diagnostische middelen vastgesteld kon worden. Voor de prognose maakt het geen verschil of er mediastinale metastasen of metastasen op afstand zijn gevonden.

TUMORLOKALISATIE EN PROGNOSE

A. Over het prognoseverschil tussen een perifere en een centrale tumor

In zekere zin heeft NOHL (1956) gelijk, wanneer hij een perifere tumor definieert als een tumor, die onzichtbaar is bij bronchoscopie. Het bezwaar van deze omschrijving is echter, dat de definitie afhankelijk gemaakt wordt van een instrument, van de bekwaamheid van degene, die het instrument hanteert en van de constantheid der ligging van de bronchi. Vooral door schrompeling van een bovenkwab kan het zeer moeilijk zijn de ostia van de bovenkwabsbronchi te beoordelen. TUTTLE en WOMACK (1934) definiëren als perifere tumor een tumor, die distaal van de eerste bifurcatie van een kwabsbronchus is gelegen. *Wij noemen een tumor perifeer indien deze distaal van het orificium van een segmentbronchus, en centraal indien deze proximaal hiervan gelegen is.*

RABIN en NEUHOF (1934) en TUTTLE en WOMACK (1934) vonden een hoger percentage hematogene metastasen bij perifere dan bij centrale tumoren. Patiënten met een perifeer bronchuscarcinoom zouden vaker met symptomen van hematogene metastasen onder behandeling komen. De overlevingsduur van 21 patiënten van Tuttle en Womack met een perifere tumor bedroeg gemiddeld 7.3 maanden tegenover een gemiddelde overlevingsduur van 26.3 maanden bij 23 patiënten met een centraal gelegen tumor. Helaas geven deze auteurs geen inlichtingen over de verdeling van de overlevingstijden. Bij deze kleine getallen kan een klein aantal hoge waarden van overlevingstijden in een serie met in meerderheid korte overlevingstijden grote invloed hebben op het gemiddelde. Een conclusie kan niet getrokken worden zonder kennis van de verdeling der overlevingstijden.

NEUHOF en RABIN (1942) onderscheiden 'circumscribed' en 'non-circumscribed' vormen, begrippen die niet geheel overeenkomen met perifeer en centraal. Zij schrijven: 'The preponderance of lymphatic invasion in the non-circumscribed group is in striking contrast to its rarity in the circumscribed group.' Juist door de relatief beperkte lymfogene metastasering zou de groep 'circumscribed' tumoren zich beter lenen voor chirurgische therapie.

SALZER (1958) vindt in een groep van 358 patiënten geen betere prognose als er een perifere tumor aanwezig was.

	langer dan 1½ jr. in leven	langer dan 4 jr. in leven
perifeer carcinoom	34 van 94 pat. 36 %	9 van 43 pat. 21 %
totale groep	160 van 358 pat. 44.6 %	39 van 164 pat. 23.8 %

Als mogelijke verklaring noemt Salzer de langere stomme fase van de perifere tumor, zodat er reeds metastasen zijn als de tumor klachten gaat geven. Ook zouden perifere tumoren een grotere neiging tot hematogene metastasering tonen.

De langere stomme fase

Als in de langere stomme fase meer metastasen ontstaan, moet het percentage operabele patiënten met een perifere tumor kleiner zijn dan het percentage operabele patiënten met een centrale tumor.

Tabel XV licht ons hierover in.

Tabel XV BEHANDELING VAN HET PERIFERE EN CENTRALE BRONCHUS-CARCINOOM

Ligging	Totaal aantal perc.		BEHANDELING					
			Chirurg. aantal perc.		Radiother. aantal perc.		Geen aantal perc.	
Perifeer	52	22.4	33	63.5	15	28.8	4	7.7
Centraal	180	77.6	61	33.9	91	50.6	28	15.5

(Als chirurgisch behandeld worden die patiënten beschouwd, die een resectie ondergingen. Proefthoracotomieën worden hier niet bijgerekend.)

Bij 846 patiënten vond SWIERENGA (1954) een gelijke verhouding perifeer : centraal, nl. 24 : 76.

GERRITS, BAGNAY en DRUKKER (1960) vonden 52.2 % (81 van 155 patiënten) der perifere tumoren resectabel. WIKLUND (1951) vond 51.4 % van de perifere tumoren resectabel tegenover 36.8 % van de centrale tumoren. Bij 33 % van de perifere tumoren werden regionale metastasen gevonden, tegenover 58 % bij de centrale tumoren. In het materiaal van GERRITS c.s., WIKLUND en ons heeft de eventuele langere stomme fase van het perifere bronchuscarcinoom zeker geen ongunstige invloed gehad op de operabiliteit.

De hematogene metastasering van perifere tumoren

De metastaseringsfrequentie in ons materiaal blijkt uit tabel XVI.

Tabel XVI VERGELIJKING VAN DE METASTASERINGSFREQUENTIE VAN HET CENTRALE EN PERIFERE BRONCHUSCARCINOOM

Ligging	Totaal aantal	N 1		N 2		M 1		M 2	
		aantal	perc.	aantal	perc.	aantal	perc.	aantal	perc.
Perifeer	52	6	11.1	7	13.5	3	5.8	3	5.8
Centraal	180	33	18.3	55	30.6	14	7.8	23	12.8

N 1 hiluskliermetastasen

M 1 lymfogene metastasen op afstand

N 2 mediastinale kliermetastasen

M 2 hematogene metastasen op afstand

In ons materiaal blijken statistisch significante verschillen te bestaan tussen het perifere en centrale bronchuscarcinoom.

De perifere tumoren hebben minder frequent hiluskliermetastasen, aanzienlijk minder mediastinale metastasen, vrijwel even frequent lymfogene metastasen op afstand en aanzienlijk minder frequent hematogene metastasen op afstand dan centrale tumoren.

De constatering van RABIN en NEUHOF (1934) en TUTTLE en WOMACK (1934), dat perifere bronchuscarcinomen frequenter hematogene metastasen geven dan centrale bronchuscarcinomen wordt in ons materiaal niet bevestigd.

Prognose van perifere en centrale tumoren

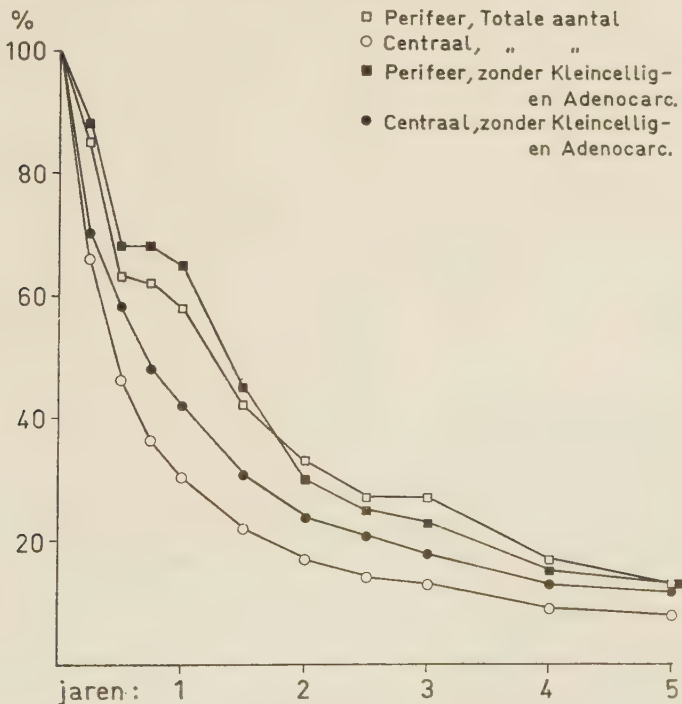


Fig. 6 Overlevingstijden van Perifere en Centrale Carcinomen

In fig. 6 worden de overlevingscurven gegeven van de groep patiënten met een perifere tumor en van die met een centrale tumor, waarbij de metastasering buiten beschouwing is gelaten. Uit statistische bewerking van de overlevingstijden blijkt een significant verschil te bestaan tussen deze twee groepen. Van de patiënten met een perifeer carcinoom bereikt 27 % een driejaarsoverleving, van die met een centraal carcinoom 12.5 %. De vijfjaarsoverlevingsgrens bereikt 18 % der patiënten met een perifeer carcinoom en 7 % van de patiënten met een centrale tumor. GERRITS, BAGNAY en DRUKKER vonden betere cijfers voor de resectabele perifere carcinomen, nl. een vijfjaarsoverleving van 41 % (van 81 patiënten) tegen 27 % (van 137 patiënten) bij alle vormen van bronchuscarcinoom. SWIERENGA vindt onder 32 patiënten met een vijfjaarsoverleving 19 perifere carcinomen (60 %), terwijl het totale aantal perifere carcinomen in zijn materiaal 24 % bedraagt. TALA en VIRKKULA (1960) vonden een overlevingsduur van drie jaar bij 34 % der patiënten met een perifeer bronchuscarcinoom. Hoewel de meeste gegevens pleiten voor een gunstiger prognose van het perifere carcinoom zijn twee factoren buiten beschouwing gebleven, nl. de mogelijke invloed van het histologische type, en van het stadium. Het volgend overzicht geeft een indruk van de verdeling van de histologische groepen bij het perifere en centrale bronchuscarcinoom.

Tabel XVII HISTOLOGIE VAN PERIFEER EN CENTRAAL BRONCHUSCARCINOOM

Histologie	LEIDEN				NOHL (1962)			
	Perifeer aantal	perc.	Centraal aantal	perc.	Perifeer aantal	perc.	Centraal aantal	perc.
Plav.c.c.	30	57.9	90	50	44	47.3	75	64.1
Grootc.c.	7	13.4	22	12.2	31	33.3	28	23.9
Kleinc.c.	5	9.6	55	30.6	1	1.1	8	7.6
Adenocarc.	6	11.5	5	2.8	17	18.3	6	5.1
Niet class.	4	7.7	8	4.4	—	—	—	—
	52		180		93		117	

Twee bijzonderheden vallen op: bij de centrale bronchuscarcinomen is het percentage kleincellige carcinomen bijzonder groot, hetgeen de prognose van deze groep ongetwijfeld ongunstig beïnvloedt. Daartegenover is het percentage adenocarcinomen bij de perifere bronchuscarcinomen relatief sterk vertegenwoordigd, hetgeen de prognose van deze groep gunstig zal beïnvloeden. Deze twee histologische typen moeten eerst geëlimineerd worden, om een betere vergelijkbaarheid te krijgen. In fig. 6 zijn naast de overlevingscurven van de gehele groep perifere carcinomen (52 patiënten) en de gehele groep centrale carcinomen (180 patiënten) ook de curven afgebeeld van deze groepen zonder

de kleincellige en adenocarcinomen. De 'gezuiverde' groep perifere carcinomen omvat 40 patiënten, de 'gezuiverde' groep centrale carcinomen 120 patiënten.

Uit statistische bewerking blijkt, dat ook na het elimineren van de kleincellige en adenocarcinomen een significant verschil in prognose blijft bestaan tussen de perifere en centrale bronchuscarcinomen. De invloed van het stadium is reeds bekend uit fig. 3 (blz. 43).

De tumoren van stadium 1 L en 2 L verschillen niet in metastaseringspatroon, maar alleen in ligging.

Wij kunnen dus *twee factoren* onderscheiden, die van betekenis zijn voor de relatief gunstige prognose van de perifere bronchuscarcinomen:

a. de *ligging*

b. perifere tumoren hebben op het ogenblik dat ze ontdekt worden *minder vaak* reeds *lymfogene* of *hematogene metastasen* gegeven dan de centrale tumoren. Het is mogelijk, dat dit laatste samenhangt met de ligging.

Het ontbreken van een ongunstige invloed van een eventuele langere stomme fase van het perifere bronchuscarcinoom op de operabiliteit sluit het bestaan van deze stomme fase niet uit. De prognose kan door een langere stomme fase gunstig beïnvloed worden wanneer deze stomme fase wordt bekort door het toevalligerwijs ontdekken van een perifeer bronchuscarcinoom.

Een bronchuscarcinoom noemen wij toevallig ontdekt, als het wordt gevonden zonder dat eventuele klachten van de patiënt aanleiding waren tot het thoraxonderzoek, bijv. bij bevolkingsonderzoek, routine thoraxonderzoek bij ziekenhuisopname, preoperatieve analyse enz. De verhouding perifeer: centraal bronchuscarcinoom is in ons materiaal vrijwel 1 : 3, een verhouding die door de meeste onderzoekers wordt aangegeven. Bij de 51 toevallig gevonden bronchuscarcinomen in ons materiaal werden echter 28 perifere en 23 centrale bronchuscarcinomen gevonden; de verhouding perifeer: centraal is in deze groep dus 1 : 1. Het verschil in de verhouding perifeer : centraal tussen het gehele materiaal en de groep toevallig gevonden bronchuscarcinomen is significant. Dit verschil wijst er op dat perifere tumoren langer symptoomloos blijven dan centrale tumoren. Niet het carcinoom zelf, maar de bronchusprikkeling of -afsluiting door het carcinoom geeft meestal de klachten. Het grotere aantal perifere bronchuscarcinomen onder de toevallig ontdekte tumoren en de relatief gunstige prognose van het perifere bronchuscarcinoom vormen een belangrijke aansporing voor het zoeken naar symptoomloze bronchuscarcinoompatiënten. (KALTHOFEN, 1955 met REDACTIONELE KANTTEKENING *Ned. T. Geneesk.*)

Samenvattend blijkt, dat in ons materiaal perifere tumoren langer operabel zijn, minder frequent hiluskliermetastasen, mediastinale lymfkliermetastasen en hematogene metastasen op afstand geven dan centrale tumoren.

De prognose van de perifere bronchuscarcinomen is gunstiger dan die van de centrale bronchuscarcinomen.

Onder de toevallig gevonden bronchuscarcinomen is het percentage perifere carcinomen groter dan onder de bronchuscarcinomen, die reeds symptomen gaven.

B. Lobaire lokalisatie en prognose

Als we naar stadium en ligging rangschikken verkrijgen wij het volgende overzicht:

Tabel XVIII STADIUM EN LOBAIRE LOKALISATIE

	RECHTER LONG					LINKER LONG			
	hfdr.	stambr.	bovenkw.	middenkw.	onderkw.	hfdr.	bovenkw.	onderkw.	totaal
stadium 1	—	—	12	1	4	—	6	6	29
stadium 2	—	3	15	3	16	2	20	13	72
stadium 3	—	—	11	3	10	—	8	2	34
stadium 4	3	5	13	1	8	3	14	7	54
stadium 5	3	—	12	—	7	3	14	3	42
Totaal	6	8	63	8	45	8	62	31	231
Percentage	2.5	3.5	27.3	3.4	19.5	3.5	26.9	13.5	

In ons materiaal komt een dubbelcarcinoom voor, dat in deze rubricering uiteraard niet kon worden opgenomen.

In deze rubriecken gesplitst worden de aantallen te klein om het trekken van betrouwbare conclusies over de invloed van de lokalisatie op de prognose toe te laten.

In 1955 vonden BIGNALL en MOON de prognose van de bovenkwabstumoren beter dan die van de onderkwabstumoren, terwijl hoewel de verschillen slechts gering zijn, de lokalisatie in de rechter bovenkwab het gunstigst zou zijn. De tumoren van de linker onderkwab zouden de slechtste prognose hebben. Zoals op blz. 28 werd gezien, speelt selectie vermoedelijk een belangrijke rol in het materiaal van Bignall en Moon. NICHOLSON, FOX en BRYCE (1957) vonden in een niet-geselecteerd materiaal van 910 patiënten andere verhoudingen. Bronchuscarcinomen in de lingula zouden volgens deze auteurs de beste prognose hebben, nl. een driejaarsoverlevingspercentage van 37, gevolgd door onderkwabstumoren, met links 6 % driejaarsoverlevingen en rechts 7 % driejaarsoverlevingen. Het aantal lingulacarcinomen bedroeg echter slechts negen. De gegevens van Bignall en Moon hebben betrekking op 435 patiënten die een longresectie ondergingen; Nicholson, Fox en Bryce berichtten over 910 patiënten, die werden opgenomen ter beoordeling van de mogelijkheid van chirurgische therapie.

Overzicht van de gegevens van Bignall en Moon, Nicholson c.s. en eigen materiaal:

		overlevingskans in perc. na				
		aantal	1	2	3	4 5 jr.
Bignall en Moon	re. bovenkw.	76	72	57	45	43
	li. bovenkw.	131	67	52	43	38
	re. onderkw.	114	65	50	40	34
	li. onderkw.	105	55	36	31	27
Leids materiaal	re. bovenkw.	62	46	21	16	5
	li. bovenkw.	62	31	24	18	15
	re. onderkw.	45	42	31	26	13
	li. onderkw.	31	42	19	16	13
Nicholson c.s.	re. bovenkw.					2.5
	li. bovenkw. x					4.5
	re. onderkw.					7.0
	li. onderkw.					6.0

x de tumoren in de lingula zijn niet meegeteld.

De getallen uit eigen materiaal tonen zulke onregelmatige fluctuaties, dat geen conclusies getrokken kunnen worden.

De procentuele verdeling over de verschillende kwabben toont een goede overeenkomst met de gegevens uit de literatuur (zie blz. 28).

Tabel V (verkort) LIGGING VAN DE BRONCHUSCARCINOMEN

Auteur	RECHTER LONG					LINKERLONG		
	hfdr.	stambr.	bovenkw.	middenkw.	onderkw.	hfdr.	bovenkw.	onderkw.
WIKLUND (1951)	—	—	23.5	3.5	26.2	0.4	21.2	16.9
BIGNALL MOON (1955)	—	—	16.8	—	25.0	—	28.9	23.1
NICHOLSON c.s. (1957)	5	—	22.5	3.0	19	7	25.5	15
SALZER (1952)	2.7	—	30.6	3.8	20.6	2.4	27.1	12.7
SWIERENGA (1954)	5.4	7.7	20.5	4.5	11.9	10.3	25.6	12.1
LEIDS MATERIAAL	2.6	3.4	26.8	3.8	18.6	3.4	26.8	14.2

Het ontbreken van getallen voor hoofdbronchuscarcinomen bij Wiklund en Bignall en Moon wordt veroorzaakt door de selectie, daar deze patiënten niet in aanmerking komen voor chirurgische therapie. Op grond van de gegevens uit het eigen materiaal kan geen uitspraak gedaan worden over een eventuele invloed van de lobaire lokalisatie van de tumor in de long op de prognose.

UITBREIDING, GROOTTE VAN DE TUMOR EN PROGNOSE

Overgrijpen van de tumor op omgevende, extrapulmonale weefsels.

In ons materiaal kwamen dertien patiënten voor, bij wie de tumor overgreep op de omliggende weefsels. Bij zes patiënten van deze groep konden geen metastasen worden aangetoond.

Het overgrijpen van een tumor op een aangrenzende longkwab opent de mogelijkheid van metastasering via het lymfdrainagesysteem van deze kwab (NOHL, 1956, 1962). Hoewel het denkbaar is, dat hierdoor de prognose ongunstig beïnvloed wordt, is het toch onwaarschijnlijk, dat de lymfogene metastasering via deze nieuwe weg sneller zal verlopen dan via het lymfdrainagesysteem van de kwab van oorsprong. De slechte prognose die Nohl vindt bij overschrijden van de kwabsgrens moet eerder gezocht worden in het langer bestaan of de grote agressiviteit van de tumor. Op dezelfde wijze kan de slechte prognose verklaard worden van een tumor die overgrijpt op de thoraxwand, het diafragma, het pericard, het mediastinum enz.

Van de dertien patiënten, bij wie een tumor die zich buiten de long uitbreidde werd gevonden, had één een dubbelcarcinoom, althans een bronchuscarcinoom in beide longtoppen. Bij deze patiënt was de tumor links doorgegroei in twee ribben en enkele wervels. Door de grote uitgebreidheid was de tumor ook palliatief inoperabel. Bij sectie werden geen metastasen op afstand gevonden.

Overzicht van de patiënten bij wie de tumor zich uitbreidde buiten de longgrenzen.

Pat. 10 is een man van 45 jaar, die onder behandeling kwam met een kleincellig carcinoom van de rechter longtop, dat reeds $1\frac{1}{2}$ jaar Pancoastverschijnselen had gegeven. Sinds enkele weken stonden de klachten van een V. cava sup. stuwung op de voorgrond. Er waren lymfkliermetastasen beiderzijds cervicaal, in de oksels en in het mediastinum. In de linker long was een metastase zichtbaar. Patiënt werd bestraald op het mediastinum en overleed 15 maanden na het begin van de therapie.

Pat. 34 is een man van 39 jaar. Hij klaagde sinds 6 weken over moeheid en pijn in de linker thoraxhelft. Bij opname werd een kleincellig carcinoom gevonden uitgaande van de linker bovenkwabsbronchus met uitbreiding op de onderkwabsbronchus, en een pleuritis carcinomatosa. Er waren aanwijzingen voor levermetastasen. Patiënt overleed 6 maanden na het stellen van de diagnose.

Pat. 37 is een man van 52 jaar, die sinds 6 maanden klaagde over pijn in de linker thoraxhelft, uitstralend naar de linker schouder en bovenarm. Bij onderzoek werd een Pancoasttumor gevonden (histologisch een adenocarcinoom) met supraclaviculaire metastasen. Patiënt werd palliatief bestraald en overleed na 6 maanden.

Pat. 47 is een man van 71 jaar. Hij klaagde sinds enkele maanden over pijn in de rechter thoraxhelft uitstralend in de rechter arm, en krachteloosheid van de rechter hand. Er werd een atelectase van het dorsale segment van de rechter bovenkwab gevonden en usuur van de rechter tweede rib. De schaduw in de rechter bovenkwab bleek een plaveiselcelcarcinoom, dat goed reageerde op bestraling. Patiënt overleed na 24 maanden.

Pat. 77 is een man van 53 jaar, die sinds 5 maanden klaagde over pijn in de linker thoraxhelft. Bij onderzoek werd een plaveiselcelcarcinoom gevonden uitgaande van de apicale bronchus van de linker bovenkwab, met doorgroei in de tweede rib. Er werd een pneumonectomie met ribresectie verricht. Patiënt overleed na drie maanden.

Pat. 81, een man van 70 jaar, had in zes maanden driemaal een haemoptoe. Sinds enkele weken klaagde hij over pijn in zijn rechter schouder. Bij onderzoek werd een grootcellig carcinoom gevonden in de rechter onderkwab, dat bij operatie doorgegroei bleek in de lever. Patiënt overleed na twee maanden.

Pat. 111 is een man van 65 jaar, die sinds drie maanden klaagde over pijn in de linker thoraxhelft en schouder. Bij onderzoek werd een plaveiselcelcarcinoom gevonden uitgaande van de dorsale bronchus van de linker bovenkwab, met doorgroei in de derde en vierde rib. Daar symptomen van hersenmetastasen werden gevonden vond geen behandeling plaats. Patiënt overleed na vier weken.

Pat. 127 is een man van 53 jaar, die sinds zes maanden klaagde over pijn in de linker thoraxhelft en onder het linker schouderblad. Bij onderzoek bleek er een plaveiselcelcarcinoom te bestaan van de linker bovenkwab met doorgroei in de derde rib. Er werd een palliatieve pneumonectomie verricht, waarna de patiënt bestraald werd. Pat. overleed na 17 maanden.

Pat. 152 is een man van 61 jaar bij wie in 1952 reeds een tumor in de linker bovenkwab was gevonden. Patiënt weigerde opname en behandeling. In 1955 klaagde hij over heftige pijn in de linker thoraxhelft en linker arm, waarvoor hij werd opgenomen. Er waren symptomen van een Pancoasttumor en mediastinale metastasen. Patiënt werd palliatief bestraald en overleed na 5 maanden.

Pat. 154 is een man van 56 jaar met een plaveiselcelcarcinoom van de linker onderkwab, met heftige pijn ten gevolge van doorgroei in de vijfde rib. Enkele dagen na een palliatieve pneumonectomie overleed patiënt.

Pat. 195 is een man van 59 jaar, die sinds 5 maanden een heftige pijn in de rechter zijde had. De rechter achtste, negende en tiende rib waren aangevreten door een plaveiselcelcarcinoom uitgaande van de apex van de onderkwab. Er werd een pneumonectomie verricht met ribresectie. Patiënt overleed na 4 maanden.

Pat. 221 is een man van 64 jaar, die sinds 7 maanden klaagde over pijn in de borst met uitstraling naar de linker schouder. Bij onderzoek werd een tumor van de linker hoofdbronchus gevonden met metastasen in het mediastinum, doorgroei in de linker vierde en vijfde rib en een pleuritis carcinomatosa. Patiënt overleed na 14 dagen.

Van deze dertien patiënten waren vier inoperabel door de uitgebreidheid van de doorgroei, vier inoperabel door metastasen op afstand, vier werden palliatief geopereerd. Bij een patiënt werd de doorgroei eerst bij operatie gevonden. De vier palliatief geopereerden overleden 3 maanden, 4 maanden, 17 maanden resp. enkele dagen na de operatie. Negen van de dertien bronchuscarcinomen waren perifere tumoren.

In een serie van 84 patiënten met een bronchuscarcinoom van grote uitgebreidheid ('gross extension', dus niet noodzakelijkerwijs al overgrijpend op extrapulmonale weefsels) vonden OVERHOLT en BOUGAS (1956) slechts bij drie patiënten een vijfjaarsoverleving.

GIBBON C.S. (1957) concluderen dat 'the most important single factor related to five year survival appeared to be whether or not the tumor had extended beyond the lung.'

Centripetale uitbreiding

Een bronchustumor kan op twee manieren op centraler gelegen longdelen overgrijpen, nl. per continuitatem en door uitgroeien van metastasen in regionale lymfklieren op aangrenzende bronchi. Bronchografie en vooral bronchoscopie geven over deze wijze van uitbreiding belangrijke inlichtingen. De invloed op de prognose van mogelijke uitbreiding naar centraal is niet vast te stellen, daar de oorsprongsplaats van een tumor bijna nooit is vast te stellen, zodat ook een oordeel over

de centripetale uitbreiding niet gevormd kan worden. Men kan niet het prognoseverschil tussen perifere en centrale tumoren als argument gebruiken, daar dit onderscheid een constateren is van een toestand op een bepaald moment. Er zijn mij geen argumenten bekend voor de veronderstelling, dat een hoog percentage der centrale tumoren als een perifere tumor is begonnen (GARLAND, 1962).

Grootte van de tumor

In de literatuur vindt men weinig gegevens over de grootte van de tumor in relatie tot de prognose. WALTER en PRYCE (1955) vonden op 207 geopereerde tumoren vrijwel alle kleine tumoren centraal. Niet één zeer grote tumor (door de schrijvers gedefinieerd als een tumor met een doorsnede groter dan 8 cm) werd centraal gevonden, slechts 5 van de 33 grote tumoren (doorsnede 5—8 cm) lagen centraal. Daar deze cijfers zijn gebaseerd op de bevindingen bij geopereerde patiënten is er ongetwijfeld sprake van een geselecteerde groep. Een patiënt met een zeer grote centrale tumor zal immers niet in aanmerking komen voor operatieve groei wanneer doorgroei buiten de long is opgetreden. T. HOLMES SELLORS (1955) drukt zich bijna diplomatiek uit, wanneer hij zegt, dat een expansieve grote tumor gunstiger kan zijn dan een infiltratieve kleine tumor. In de mij ter beschikking staande literatuur werd geen enkele staving gevonden van de mogelijke invloed die de grootte van de tumor binnen de kwabsgrenzen zou kunnen hebben op de prognose. De bepaling van de grootte van de tumor is alleen mogelijk, wanneer het beeld niet gecompliceerd wordt door een poststenotische atelectase of pneumonie, of door een zeer centrale ligging van de tumor. Alleen van tumoren met een redelijk scherpe begrenzing op de thoraxfoto of op het planigram kan men met voldoende waarschijnlijkheid aannemen, dat de afmetingen van de schaduw overeenkomen met die van de tumor. De grootte van de tumor werd berekend met de formule

$$I = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{b + l + d}{2 \times 3} \right)^3$$

waarin b de breedte, l de hoogte en d de diepte zijn, gemeten op de voorachterwaartse en zijdelingse thoraxfoto of op een planigrafische snede. Deze berekening is uiteraard een benadering en gaat er van uit, dat tumoren in redelijke benadering bollen zijn. In het eigen materiaal werden 38 tumoren gevonden, die niet gecompliceerd werden door een atelectase of pneumonie. De verdeling over de stadia wordt in tabel XIX weergegeven. Ter vergelijking staan de aantallen en percentages vermeld van de stadia in het gehele materiaal.

Het 'dubbelcarcinoom' is in deze tabel niet opgenomen.

Uit deze tabel blijkt, dat het percentage afgrensbare tumoren in stadium I aanzienlijk hoger is dan het percentage tumoren in het totale materiaal, dat zich in dit stadium bevindt: 39 % van de afgrensbare tumoren, 12 % van alle tumoren bevindt zich in stadium I.

Tabel XIX AFGRENSBARE TUMOR EN STADIUM

	Afgrensbare tumor		Gehele materiaal	
	aantal	perc.	aantal	perc.
stadium 1	15	39	29	12.6
stadium 2	10	26	72	31.2
stadium 3	4	10.5	34	14.7
stadium 4	6	16	54	23.4
stadium 5	3	8	42	18.2
Totaal	38		231	

In fig. 7 is de berekende inhoud van de tumor uitgezet tegen de overlevingstijd in maanden. Bij statistische bewerking blijkt er een sterk negatieve correlatie te bestaan tussen het volume van de tumor en de overlevingstijd.

Het materiaal kan op geleide van het diagram in figuur 7 onderverdeeld worden in groepen, afhankelijk van het volume van de tumor. In tabel XX zijn deze groepen gerubriceerd naar de histologische typen.

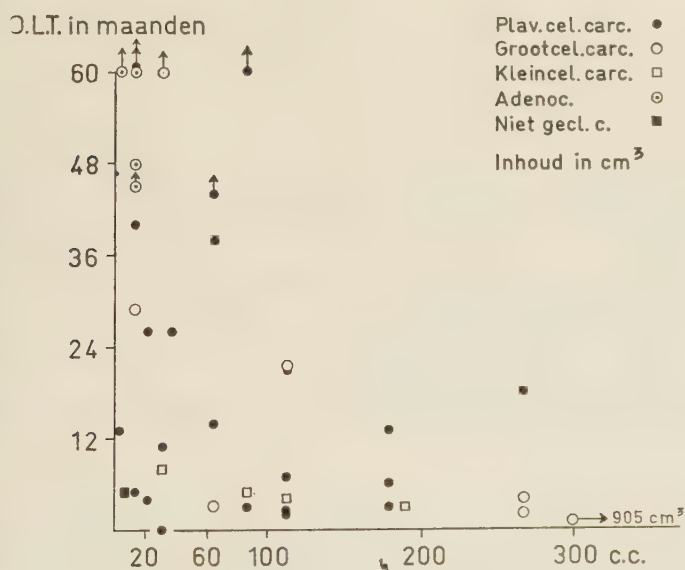


Fig.7 Volume van Tumor en Overlevingstijd

Uit figuur 7 en tabel XX blijkt, dat alle goed afgrensbare adenocarcinomen tot de zeer kleine tumoren behoorden en een zeer lange overlevingstijd hadden.

In tabel XXI wordt een overzicht gegeven van de frequentie waarmee de tumoren in de onderscheiden histologische groepen afgrensbaar waren.

Tabel XX TUMORVOLUME EN HISTOLOGIE

<i>Inhoud (in cc)</i>	<i>Plav.c.c.</i>	<i>Kleinc.c.</i>	<i>Grootc.c.</i>	<i>Adenoc.</i>	<i>Niet class.c.</i>	<i>Totaal</i>
0— 20	4	—	1	4	1	10
20— 40	5	1	1	—	—	7
40—100	5	1	1	—	—	7
100—200	7	2	1	—	—	10
200—300	1	—	2	—	—	3
meer dan 300	—	—	1	—	—	1
Totaal	22	4	7	4	1	38

Tabel XXI FREQUENTIE DER AFGRENSBAARHEID VAN DE TUMOR PER HISTOLOGISCHE GROEP

<i>Histologie</i>	<i>Totaal aantal tumoren</i>	<i>Aantal afgrensbare tumoren</i>	<i>Percentage</i>
Plav.c.c.	120	22	18
Kleinc.c.	60	4	7
Grootc.c.	29	7	24
Adenoc.	11	4	36
Niet class.	12	1	8

Het percentage goed afgrensbare adenocarcinomen lijkt belangrijk hoger, bij statistische berekening zijn echter geen significante verschillen aantoonbaar.

Uit figuur 7 blijkt, dat alle patiënten met een tumor groter dan 100 cc binnen twee jaar overleden zijn.

Van de 25 patiënten met tumoren kleiner dan 100 cc waren na twee jaar nog 13 in leven, na drie jaar 10.

Van de 13 patiënten die na twee jaar nog in leven waren, was bij 10 de tumor kleiner dan 40 cc.

Ter toetsing van de mening van NEUHOF en RABIN (1942) dat circumscripte tumoren een betere prognose hebben dan de niet-circumscripte tumoren, werd de overlevingstijd van de 22 circumscripte plaveiselcelcarcinomen vergeleken met de overlevingstijd van resterende 98 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom.

Bij statistische bewerking der overlevingstijden werd geen verschil in prognose gevonden.

Ook in de andere histologische groepen werden geen aanwijzingen gevonden, dat de prognose van goed afgrensbare tumoren beter zou zijn dan van niet afgrensbare tumoren.

Samenvattend blijkt, dat ook in ons materiaal tumoren die zich uitbreiden buiten de longgrenzen een zeer slechte prognose hebben. Waarschijnlijk bestaan deze tumoren langere tijd of onderscheiden zij zich door een grotere agressiviteit. Deze groep omvat 13 patiënten; vijf kwamen onder behandeling met metastasen op afstand, bij acht bleef het proces tot de thorax beperkt, maar groeide de tumor door in omliggende weefsels. Er werd een sterk negatieve correlatie aangetoond tussen de grootte van de tumor en de overlevingstijd. Er is geen verschil in prognose aantoonbaar tussen circumscripte en niet-circumscripte tumoren.

SAMENVATTING

Een klinische stadiumindeling van bronchuscarcinomen heeft tot doel het patiëntenmateriaal in groepen te verdelen, die zo homogeen mogelijk zijn voor die factoren die van invloed kunnen zijn op de prognose. Door toepassing van een goede stadiumindeling komt men tot een grotere betrouwbaarheid bij de beoordeling van de resultaten van verschillende behandelingsmethoden.

De criteria voor de stadiumindeling dienen zo gekozen te worden, dat iedere clinicus deze indeling kan hanteren.

De klinische classificaties van het bronchuscarcinoom die men in de literatuur vindt zijn gebaseerd op topografisch-anatomische, histologische of klinische criteria.

Tot de topografisch-anatomische en descriptieve criteria behoren het onderscheiden van circumscripte en niet-circumscripte vormen (RABIN en NEUHOF) en van perifere en centrale tumoren (TUTTLE en WOMACK). Histologische criteria worden verwerkt in de stadiumindeling van NICKSON, CLIFFTON en SELBY. Deze auteurs verwerken in hun stadiumindeling ook vele klinische symptomen, die wijzen op mediastinale metastasen (N. recurrens paralyse, N. phrenicus paralyse, V. cava sup. syndroom enz.).

SALZER (1952) is de eerste geweest, die de uitgebreidheid en de ligging van de tumor en de mate van lymfogene en hematogene metastasering consequent heeft geclassificeerd. Van een stadiumindeling kan echter eerst gesproken worden bij een zinvolle combinatie van de verschillende graden van uitbreiding van de tumor (locaal, in de regionale lymfklieren en door metastasen op afstand) tot een aantal klinische stadia (WILDNER en HUBER, 1958).

Aan de voorstellen van ANACKER (1955) ligt ten grondslag de veronderstelling, dat bronchuscarcinomen ontstaan in de buurt van het ostium van een segmentbronchus. De stadia weerspiegelen de uitbreiding van de tumor in de bronchusboom, in het longparenchym en door hematogene en lymfogene metastasering. De koppeling van de uitbreiding van de tumor in de long aan de uitgebreidheid van lymfogene en hematogene metastasering werkt verstarrend en biedt te weinig mogelijkheden tot keuze. Dit bezwaar geldt eveneens voor het voorstel tot stadiumindeling van Wildner en Huber, waarin vrijwel dezelfde criteria in enigszins andere combinaties zijn verenigd tot stadia.

Een kader waarbinnen men internationaal kan komen tot 'some formal plan of clinical description and classification of malignant neoplasms'

(Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics, 1959, litt. zie Union Internationale Contre le Cancer) vormt het T.N.M.-systeem. In het T.N.M.-systeem wordt de uitbreiding van de tumor weergegeven door T 1, T 2 enz., de uitgebreidheid der regionale lymfkliermetastasering door N 1, N 2 enz., terwijl M de aanwezigheid van metastasen op afstand aangeeft.

Op basis van dit systeem heeft de Deutsche Röntgen Gesellschaft in 1958 voorstellen gedaan voor een stadiumindeling van het bronchuscarcinoom. Men onderscheidt vier stadia. In stadium 1 is de tumor beperkt tot de plaats van ontstaan of tot een segmentbronchus. In stadium 2 heeft de tumor zich uitgebreid, maar worden de lobaire grenzen niet overschreden. De tumor breidt zich uit in de lobaire bronchus. In deze twee stadia worden geen metastasen gevonden in tracheobronchiale, paratracheale of para-oesophageale klieren.

Daar hiluskliermetastasen niet aantoonbaar zouden zijn spelen zij geen rol in de stadiumbepaling. In stadium 3 heeft de tumor zich uitgebreid buiten het longweefsel, de hoofdbronchus aangetast of metastasen in tracheobronchiale of mediastinale lymfklieren gegeven. Stadium 4 wordt gekenmerkt door een grotere uitbreiding van de tumor buiten de long of metastasen op afstand.

Ook in deze indeling worden het criterium van de uitbreiding van de tumor en van de lymfogene en hematogene metastasering gelijktijdig in een stadium gebruikt. De omschrijving der stadia wordt hierdoor omslachtig en het dagelijks gebruik der stadiumindeling wordt bemoeilijkt. Bij de eigen stadiumindeling, die eveneens gebaseerd is op de principes van het T.N.M.-systeem hebben wij ons laten leiden door de volgende overwegingen:

a. de graad van metastasering is bepalend voor de prognose. De lokalisatie en de uitgebreidheid van de tumor zijn hieraan ondergeschikt.

b. op grond van de meerderheid der gegevens uit de literatuur, die wijzen op een gunstiger prognose van een perifere carcinoom vergeleken met een centraal carcinoom, leek het van nut het perifere en centrale carcinoom te onderscheiden. Als eenmaal metastasen gevormd zijn vervalt het nut van een onderscheid in een perifere en centrale tumor. Stadium 1 wordt gevormd door het perifere, stadium 2 door het centrale bronchuscarcinoom. In stadium 3 wordt alleen gesproken van een bronchuscarcinoom met metastasen in de hilusklieren, het eerste lymfklierstation dat klinisch aantoonbaar is. In stadium 4 zijn bepalend de aanwezigheid van mediastinale metastasen en de doorgroei van de tumor in omgevende extrapulmonale weefsels. Als laatste stadium wordt gedefinieerd iedere vorm van metastasering buiten de thoraxholte.

De voordelen van de eigen indeling zijn:

1. de stadia worden gekarakteriseerd door een korte omschrijving,
2. de gebruikte begrippen zijn goed definieerbaar,
3. per stadium worden zo weinig mogelijk factoren simultaan gebruikt.

In stadium 1 en 2 is alleen de perifere of centrale ligging de bepalende factor, in stadium 3 de uitgebreidheid van de lymfogene metastasering, in stadium 5 de metastasering op afstand. Alleen in stadium 4 is naast de uitgebreidheid van de lymfogene metastasering ook de doorgroei van de tumor een criterium.

Vervolgens wordt een overzicht gegeven van de lymfklieren die voorkomen in de longen, de longhilus en het mediastinum.

Het is gebruikelijk dat men in de kliniek tot de mediastinale lymfklieren rekent de mediastinale lymfkliergroep van Rouvière en de peritracheale en bifurcatieklieren uit zijn groep peritracheobronchiale klieren. Tot de hilusklieren worden gerekend de 'ganglions des pédicules pulmonaires' van Rouvière en de interlobaire klieren.

Vergrote mediastinale klieren zijn op een voorachterwaartse thoraxfoto zichtbaar als zij voldoende groot zijn geworden. Soms verraden zij zich bij phlebografisch onderzoek van de V. cava sup. door een afsluiting of contourverandering van deze vene. Ook kan het onderzoek van de oesophagus met bariumsulfaatpap in sommige gevallen vergrote mediastinale klieren zichtbaar maken. Bronchoscopisch onderzoek kan overgrijpen van mediastinale metastasen op de tracheawand aantonen. De mediastinoscopie is een veelbelovende nieuwe diagnostische methode.

Het eigen materiaal bestaat uit 232 patiënten, te weten 227 mannen en 5 vrouwen. In dit opzicht is ons materiaal uitzonderlijk samengesteld. De leeftijdsverdeling van onze patiënten verschilt niet van die door anderen gevonden in klinieken, waar bij opname geen selectie wordt toegepast. De cijfers uit chirurgische klinieken tonen een verschuiving naar de lagere leeftijdsgroepen. In de hogere leeftijdsgroepen zijn relatief meer patiënten, die niet voor operatie in aanmerking komen. Ons materiaal is opgebouwd uit 51.7 % plaveiscelcarcinomen, 25.9 % kleincellige carcinomen, 12.5 % grootcellige carcinomen, 4.7 % adeno-carcinomen en 5.2 % niet-geclassificeerde carcinomen.

De lokalisatie van het carcinoom in de long verschilt in ons materiaal niet belangrijk van die welke door andere auteurs gevonden wordt, mits deze geen geselecteerd materiaal hadden. In het chirurgische materiaal van BIGNALL en MOON komen opvallend weinig tumoren voor in de rechter bovenkwab. Dit zou verklaard kunnen worden door de goede waarneembaarheid van vergrote lymfklieren in rechter hilus en mediastinum, zodat patiënten met een tumor van de rechter bovenkwab en kliermetastasen in hilus of mediastinum de chirurgische kliniek niet of bij uitzondering bereiken.

Ruim 45 % van de patiënten werd radiotherapeutisch, 41 % chirurgisch behandeld, waarvan 15 % met voor- en/of nabestraling; 13.5 % werd niet behandeld. In enkele naar histologische criteria samengestelde groepen zien wij echter percentages, die soms vrij sterk afwijken van de

bovengenoemde, gemiddelde getallen. Zo werd van de kleincellige carcinomen bijvoorbeeld 66 % bestraald, 15 % geopereerd en 19 % uitsluitend symptomatisch behandeld.

In tegenstelling tot de mening van SCHINZ en ZDANSKY hebben wij kunnen vaststellen dat vergrote hilusklieren aangetoond kunnen worden door middel van planigrafie van het hilusgebied in voorachterwaartse en/of zijdelingse richting, terwijl deze klieren zij het ook minder frequent ook op de thoraxopnamen zichtbaar kunnen zijn.

Bij het bronchoscopisch onderzoek kunnen de hilusklieren transbronchiaal gepuncteerd worden, waardoor de oorzaak van de vergroting kan worden vastgesteld. In ons materiaal blijkt de frequentie waarin klinisch-roentgenologisch lymfkliermetastasen van tumoren van de linker long worden aangetoond veel lager te liggen dan voor tumoren van de rechter long. Dit verschil berust waarschijnlijk op de moeilijke waarneembaarheid van lymfkliervergroting in de linker longhilus. De schaduwen van de tumor, de lymfklieren, de A. pulmonalis sin. en het hart worden immers alle over elkaar geprojecteerd. Volgens de eigen stadiumindeling bevond 11.2 % der patiënten zich in stadium 1, 31.0 % in stadium 2, 16.7 % in stadium 3, 23.2 % in stadium 4 en 18.1 % in stadium 5. Volgens de D.R.G.-indeling zijn deze cijfers: 22.8 % in stadium 1, 35.8 % in stadium 2, 19.4 % in stadium 3 en 22.0 % in stadium 4.

De klinisch operabel geachte patiënten bevinden zich in stadium 1 L, 2 L en 3 L, resp. 1 D en 2 D. In deze stadia bevinden zich 68 % der plaveiselcelcarcinomen, 68 % der grootcellige carcinomen en 36 % der kleincellige carcinomen.

Onder overlevingstijd wordt verstaan de tijd dat de patiënt in leven is gerekend vanaf het moment dat de therapie is ingesteld of dat besloten werd geen therapie toe te passen.

De prognose van een groep patiënten wordt gunstiger geacht, wanneer de kans van een individu uit de ene groep om een individu uit de andere groep te overleven groter is dan 0,5.

In navolging van KREYBERG (1958) worden vier histologische typen onderscheiden: het plaveiselcelcarcinoom, het grootcellig carcinoom, het kleincellig carcinoom en het adenocarcinoom.

De prognose van het kleincellig carcinoom is ook in ons materiaal zeer slecht: binnen twee jaar zijn alle patiënten overleden.

De prognose van het plaveiselcelcarcinoom verschilt in ons materiaal vrijwel niet van die van het grootcellige carcinoom.

De adenocarcinomen onderscheiden zich door een zeer gunstige prognose. Bij drie van de vijf vrouwen in ons materiaal werd een adenocarcinoom gevonden. Het adenocarcinoom komt iets frequenter voor bij de toevallig ontdekte bronchuscarcinomen. Tien van de elf adenocarcinomen werden in de bovenkwabben gevonden, een waarneming die ook reeds door VAN RIJSSEL (1956) is gedaan.

Bij statistische bewerking van de overlevingstijden van ons in stadia onderverdeelde materiaal blijkt de prognose van de perifere carcinomen zonder metastasen zeer significant gunstiger te zijn dan die van centrale tumoren zonder metastasen. Er is geen significant verschil in prognose aantoonbaar tussen centrale tumoren zonder hiluskliermetastasen en tumoren met hiluskliermetastasen.

Tussen tumoren met hiluskliermetastasen en tumoren met mediastinale metastasen of doorgroei buiten de long is een zeer significant verschil in prognose aantoonbaar. Er is geen verschil in prognose aantoonbaar tussen tumoren met mediastinale metastasen en tumoren met metastasen op afstand.

In de verschillende stadia kon de invloed van het histologische type van de tumor op de prognose alleen getoetst worden aan het plaveiselcelcarcinoom en het kleincellige carcinoom, daar het aantal adeno-carcinomen en grootcellige carcinomen verdeeld over de stadia te klein is. Twee afwijkingen van het gehele materiaal werden gevonden:

a. bij de plaveiselcelcarcinomen wordt geen significant verschil in prognose gevonden tussen de perifere en centrale tumoren zonder metastasen (stadium 1 L en 2 L).

b. bij de kleincellige carcinomen is geen significant verschil in prognose aantoonbaar tussen stadium 3 L en 4 L, d.i. tussen de tumoren met hiluskliermetastasen en de tumoren met mediastinale metastasen of doorgroei van de tumor buiten de longgrenzen. Blijkbaar is in de groep kleincellige carcinomen het proces verder voortgeschreden dan met de gebruikte diagnostische middelen kon worden vastgesteld.

Salzer vond geen betere prognose voor het perifere carcinoom en zocht de verklaring hiervoor in een langere stomme fase en de grotere neiging tot het vormen van hematogene metastasen. Hoe lang een perifeer carcinoom bestaat weet men zelden. Als in de veronderstelde langere stomme fase meer metastasen ontstaan moet het percentage operabele patiënten met een perifere tumor kleiner zijn dan het percentage operabele patiënten met een centrale tumor. Het percentage operabele perifere carcinomen is in ons materiaal echter groter. Tevens blijken de perifere tumoren minder frequent hiluskliermetastasen en aanzienlijk minder frequent mediastinale metastasen en hematogene metastasen op afstand te hebben dan centrale tumoren.

Bij de patiënten met toevallig gevonden bronchuscarcinomen worden significant meer perifere carcinomen gevonden dan bij bronchuscarcinoompatiënten die met klachten onder behandeling kwamen. Door het betrekkelijk kleine aantal patiënten kan geen uitspraak gedaan worden over een eventuele invloed van de lobaire localisatie in de long op de prognose.

Er blijkt een negatieve correlatie te bestaan tussen het volume van een tumor en de overlevingstijd.

In ons materiaal wordt geen verschil in prognose gevonden tussen niet-circumscripte en circumscripte plaveiselcelcarcinomen.

KORT OVERZICHT VAN DE GEBRUIKTE STATISTISCHE PROCEDURES

1. Verschillen in frequentie worden op de gebruikelijke manier tweezijdig getoetst met de 2×2 -tabel of, waar nodig met de $n \times k$ -tabel.
2. Wegens duidelijke anormaliteit der data werd de afhankelijkheid van overlevingstijden en volumina van tumoren vastgesteld met Kendall's τ voor rang-correlatie.
3. Verschillen in prognose werden beoordeeld met de twee-steekproeventoets van Mann-Whitney (Wilcoxon's toets).
Het lijkt namelijk zinloos met gemiddelde overlevingstijden te werken, zoals geëist wordt door de gebruikelijke twee-steekproeventoets van Student. Het materiaal leent zich daar trouwens niet voor vanwege
 - a. sterke anormaliteit
 - b. grote verschillen in spreiding
 - c. grote verschillen in steekproefomvang.
4. Met significant resp. zeer significant wordt conventioneel bedoeld overschrijding van de gestelde grenzen op 5 % resp. 1 % niveau.

LIJST VAN TABELLEN

I. Positieve mediastinoscopieën (REYNDERS)	22
II. Leeftijdsverdeling der patiënten	24
III. Histologische indeling van de bronchuscarcinomen	26
IV. Lokalisatie en histologie	27
V. Ligging der bronchuscarcinomen	28, 55
VI. Therapie en histologie	29
VII. Chirurgische operabiliteit en histologisch type	30
VIII. Histologische groep en behandeling	31
IX. Lokalisatie van de tumor en beoordeling intrathoracale lymfklieren	32
X. Methode voor aantonen vergrote lymfklieren	33
XI. Rubricering volgens stadiumindeling	36
XII. Rubricering volgens stadiumindeling, procentuele verdeling	38
XIII. Histologisch type en stadium	39
XIV. Histologie en overlevingstijd	42
XV. Behandeling perifere en centrale bronchuscarcinomen	50
XVI. Vergelijking metastaseringsfrequentie centrale en perifere bronchuscarcinomen	51
XVII. Histologie perifeer en centraal bronchuscarcinoom	52
XVIII. Stadium en lobaire lokalisatie	54
XIX. Afgrensbare tumor en stadium	59
XX. Tumorumvolume en histologie	60
XXI. Frequentie afgrensbaarheid van tumor per histologische groep	60

LITERATUUR

- AMUNDSEN, P. en E. SÖRENSEN: Angiography in intrathoracic tumours with particular reference to the question of operability. *Acta Radiol.* 45: 185 (1956).
- ANACKER, H.: *Lungenkrebs und Bronchografie*. (G. Thieme, Stuttgart 1955).
- ANACKER, H.: Das Frühstadium des Lungenkrebses. *Strahlentherapie*, 104: 259 (1957).
- ANACKER, H.: Vorschlag der Kommission der DRG zur Stadieneinteilung der Lungenkrebsse. *Röfo* 89: 119 (1958).
- ANACKER, H.: Die Entwicklungsstadien des Bronchialcarcinoms. *Der Radiologe*, 1: 52 (1961).
- AUFSES, A. H.: Primary carcinoma of the lung in the aged. *Dis. of the Chest*, 23: 288 (1953).
- BAUER, K. H.: *Das Krebsproblem*. (Springer, Heidelberg 1949). cit. H. ANACKER (1955).
- BIGNALL, J. R. en A. J. MOON: Survival after lung resection for bronchial carcinoma. *Thorax*, 10: 183 (1955).
- BJÖRK, V. O.: Bronchiogenic carcinoma. *Acta chirurg. Scand.* 95: suppl. 123 (1947).
- BOER, F. DE en P. M. BAKKER: Het perifere adenocarcinoom van de long. *Ned. T. Geneesk.* 106-II, 1520 (1962).
- CAPPELEN, CHR.; L. EFSKIND en E. POPPE: Bronchial carcinoma with special regard to the prognosis. *Acta path. microbiol. scand.* Suppl. 148: 23 (1961).
- CORDIER, G.; M. PAPAMILTIADES en C. CEDARD: Les lymphatiques des bronches et des segments pulmonaires. *Bronches*, 8: 8 (1958).
- CORNING, H. K.: *Lehrbuch der Topografischen Anatomie*; 22. Aufl. (J. F. Bergmann, München 1942).
- DENOIX, P. F. zie UNION.
- EICHHORN, H. J. : Diskussionsbeitrag zum Vorschlag der Kommission der DRG für die Stadieneinteilung der Lungenkrebsse. *Röfo*. 91: 118 (1959).
- GARLAND, L. H.; R. L. BEIER; W. COULSON; J. H. HEALD en R. L. STEIN: The apparent sites of origin of carcinomas of the lung. *Radiology* 78: 1 (1962).
- GERRITS, J. C.; W. BAGNAY en W. DRUKKER: Ronde schaduwen op de thoraxfoto. *Ned. T. Geneesk.* 104-I: 566 (1960).
- GERRITS, J. C. en W. BAGNAY: De statistiek van het longcarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 104-II: 2605, (1960).
- GIBBON, J. H.; J. Y. TEMPLETON en T. F. NEALON: Factors which influence the long term survival of patients with cancer of the lung. *Ann. Surg.* 145: 637 (1957).
- HAYEK, H. VON: *Die menschliche Lunge*. (Springer, Heidelberg 1953).
- HOFFMANN, E. en H. MODER: Die Roentgendiagnose des peripheren Bronchuskarzinoms unter Berücksichtigung der lymphogenen Metastasierungswege. *Röfo*, 91: 470 (1959).

- HOLMES SELLORS, T.: Results of surgical treatment of carcinoma of the lung. *Brit. Med. J.* 445—448 (1955-I).
- HUGUENIN, R.: Considerations anatomocliniques sur 261 cas de cancers bronchopulmonaires. *Acta U.I.C.C.* 9: 892 (1953).
- I.C.P.R., 1954: First Report of the International Committee for stage-grouping in cancer and for the Presentation of the Results of treatment of cancer. *Acta Radiol. suppl.* 116: 713 (1954).
- KALTHOFEN, A.: Bijdrage tot het vraagstuk van primaire longkanker. *Ned. T. Geneesk.* 99-I: 197 (1955).
- KAUFMANN, E.: *Lehrbuch der speziellen Pathologie.* (de Gruyter, Berlin, 1931).
- KLINISCHE STADIUMINDELING VAN KANKER VAN DE BORSTKLIER. *Negende Jaarboek Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland.* (J. H. de Bussy, Amsterdam 1959).
- KOLETSKY, S.: Primary carcinoma of the lung. *Arch. Int. Med.* 62: 636 (1938).
- KREYBERG, L.: Lung tumours; histology, aetiology and geographic pathology. *Negende Jaarboek Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland.* (J. H. de Bussy, Amsterdam 1959).
- KREYBERG, L.: Histological Lung Cancer Types. *Acta path. microbiol. Scand. suppl.* 157 (1962).
- KUBIK, J.; T. VISKELEY en J. BÁLINT: Die Lokalisation der Lungensegmente in den regionalen Lymphknoten. *Anat. Anz.* 104: 104 (1957).
- LENK, R.: Morphologic and functional symptomatology of primary cancer of the lung in routine roentgenograms. *Acta Radiol. Suppl.* 116 (1954).
- MCCORT, J. J. en L. L. ROBINS: Roentgen diagnosis of intrathoracic lymphnode metastases in carcinoma of the lung. *Radiology*, 57: 339 (1951).
- MEINSMA, L.: Enkele aspecten van de bestrijding van longkanker. *Ned. T. Geneesk.* 106-I: 70 (1962).
- MEINSMA, L.: *Vijfjaarsoverleving na kankerbehandeling.* Proefschrift Amsterdam 1963.
- MOERSCH, J. H. en J. R. McDONALD: The significance of cell types in bronchogenic carcinoma. *Dis. of the Chest*, 23: 621 (1953).
- NEUHOF, H.; C. B. RABIN en I. A. SAROT: A topografic classification of cancer of the lung. *J. thorac. Surg.* 11: 388 (1942).
- NICHOLSON, W. F.; M. FOX en A. GR. BRYCE: Review of 910 cases of bronchial carcinoma with results of treatment. *Lancet* 172: 296 (1957).
- NICKSON, J. J.; E. E. CLIFFTON en H. SELBY: Carcinoma of the lung. *Am. J. Roentg.* 77: 826 (1957).
- NOHL, H. C.: An investigation into the lymphatic and vascular spread of carcinoma of the bronchus. *Thorax*, 11: 172 (1956).
- NOHL, H. C.: *The spread of carcinoma of the bronchus.* (Lloyd-Luke Ltd. London 1962).
- OVERHOLT, R. H.; J. A. BOUGAS en F. M. WOODS: Surgical treatment of lung cancer found on X-ray survey. *New Engl. J. Med.* 252: 429 (1955).
- OVERHOLT, R. H. en J. A. BOUGAS: Fifty-one cases of lung cancer with five-year survival. *J. Amer. med. Ass.* 161: 961 (1956).
- PUYLAERT, C. B. A. J.: Stratificatie. Invloed van het soortelijk gewicht van wateroplosbare contrastmiddelen op het roentgenbeeld. *J. Belge de Radiol.* 44: 145 (1961).

- RABIN, C. B. en H. NEUHOF: A topografic classification of primary cancer of the lung. Its application to the operative indication and treatment. *J. thorac. Surg.* 4: 147 (1934).
- REGAUD, CL.: Strahlentherapie der Zervixkarzinome. *Röfo*, 35: 288 (1927)
- REYNDERS, H.; A. S. GROEN en J. WIEBERDINK: Mediastinum exploratie ter beoordeling van de operabiliteit van longcarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 105: 1286 (1961).
- REYNDERS, H.: Het mediastinum, knelpunt in de diagnostiek van het longcarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 106-II: 2319 (1962).
- REYNDERS, H.: *Mediastinoscopie*. Proefschrift. Amsterdam (1963).
- ROUVIÈRE, H.: *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. (Masson et Cie, Paris, 1932).
- RIJSSEL, TH. G. VAN: Longcarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 100-III, 2168 (1956).
- SALZER, G.; M. WENZL; R. H. JENNY en A. STANGL: *Das Bronchuscarcinom*. (Springer, Wien, 1952).
- SALZER, G.: Die chirurgische Behandlung der Lungentumoren. *Strahlentherapie* 106: 96 (1958).
- SCHINZ, H. R.: Das T.N.M. System bei den wichtigsten Krebslokalisationen und dessen Ausbau. Krebsforschung und Krebsbekämpfung. (Sonderband 41 *Strahlentherapie*, 1959). a.
- SCHINZ, H. R. en J. WELLAUER: Das T.N.M. System bei den wichtigsten Krebslokalisationen und dessen Ausbau. *Röfo*. 91: 89—117 (1959). b.
- STEINTHAL, A.: Zur Dauerheilung des Brustkrebses. *Bruns 'Beitr. klin. chir.* 47: 226 (1905).
- SWIERENGA, J.: Het bronchuscarcinoom. *Geneesk. Bl.* 46: 153—200 (1954).
- SWIERENGA, J. en R. M. VERSTEEGH: Transbronchiale punctie-biopsie. *Ned. T. Geneesk.* 100-III: 2364 (1956).
- TALA, P. en L. VIRKKULA: The malignant solitary pulmonary lesion. *Thorax*, 15: 252 (1960).
- TUTTLE, W. MC C. en N. A. WOMACK: Bronchiogenic carcinoma: a classification in relation to treatment and prognosis. *J. thorac. Surg.* 4: 125 (1934).
- UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER, COMMITTEE ON CLINICAL STAGE CLASSIFICATION AND APPLIED STATISTICS: *Clinical Stage classification and presentation of results. Malignant tumours of the breast*. (J. en R. Sennac, Paris, 1959).
- VERSTEEGH, R. M.: Bronchoscopische onderzoeken ter beoordeling van de operabiliteit van longcarcinomen. *Ned. T. Geneesk.* 106-I: 1163 (1962).
- WALTER, J. B. en D. M. PRYCE: The histology of lung cancer. *Thorax*, 10: 107 (1955). a.
- WALTER, J. B. en D. M. PRYCE: The site of origin of lung cancer and its relation to histological type. *Thorax* 10: 117 (1955). b.
- WATSON, W. L.: Five year survivors in lung cancer. *Am. J. Roentg., Rad. Therapy and Nuclear Med.*, 79: 488 (1958).
- WELLAUER, J. en E. MARANTA: Zur Stadieneinteilung des Bronchuskarzinoms nach dem T.N.M. System. *Röfo*. 91: 555—575 (1959).
- WIKLUND, T.: Bronchiogenic carcinoma. *Acta chirurg. Scandin.* suppl. 162, (1951).
- WILDNER, G. P. en R. HUBER: Die Klassifikation der Lungen- und Bronchialgeschwülste nach dem Ausbreitungsstadium. *Strahlentherapie* 105: 386 (1958).
- ZDANSKY, E.: Die Stadieneinteilung des Bronchuskarzinoms. *Röfo*, 93: 688—690 (1960).

ADDENDUM

bevattende de 'algemene beschouwingen' en 'beschrijving van de uitbreiding van de ziekte' uit: Klinische stadiumindeling van kanker van de borstklier, vertaling van Clinical Stage Classification of Cancer of the Breast, 1959, enz. Negende Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland, J. H. de Bussy, Amsterdam, 1959.

ALGEMENE BESCHOUWINGEN

Het doel van stadiumindeling

1 Nauwkeurige klinische omschrijving en classificatie van kwaadaardige nieuwvormingen kunnen voor een aantal doeleinden bruikbaar zijn, zoals:

- a. de clinicus helpen bij het kiezen van de wijze van behandeling,
- b. enige aanwijzing geven omtrent de prognose,
- c. van nut zijn bij het beoordelen van de resultaten van een behandelingsmethode,
- d. de uitwisseling van gegevens tussen behandelingscentra vergemakkelijken en
- e. meewerken aan de voortzetting van het kankeronderzoek bij de mens.

2 Het hoofddoel dat door een internationaal overeengekomen formeel schema van klinische beschrijving en classificatie van kwaadaardige nieuwvormingen wordt gediend is een middel te verstrekken, waarmee ervaring op vergelijkbare wijze uitgewisseld kan worden. Een dergelijk systeem moet eenvoudig en praktisch zijn en de mogelijkheid in zich hebben van herziening en aanpassing om naar behoefte gewijzigd te kunnen worden. Het moet ook geschikt zijn voor statistische analyse en mechanische bewerking.

Grondslagen van classificatie

3 Er zijn vele grondslagen voor classificatie van kwaadaardige gezwellen zoals: anatomische lokalisatie en uitbreiding van de ziekte op grond van klinisch onderzoek, de gemelde duur van symptomen of bevindingen, geslacht en leeftijd van de patiënt en het histologische type van het gezwel.

4 Deze stellen variabelen voor waarvan bekend is dat zij invloed op het beloop van de ziekte hebben. Het is de classificatie naar de klinische uitbreiding van de ziekte of wat men 'stadium van de ziekte' is gaan noemen, waarop de commissie allereerst haar aandacht gericht heeft.

De beperkingen bij stadiumindeling

5 Het gebruik om gevallen van kanker in groepen in te delen, die overeenkwamen met zg. 'stadia', ontstond, historisch gezien, uit de waarneming, dat de overlevings- of genezingspercentages voor gevallen, waarbij de ziekte plaatselijk bleef, hoger waren dan voor die, waarbij de ziekte zich had uitgebreid buiten het oorspronkelijk orgaan. Deze groepen werden misleidend betiteld als 'vroeg' en 'late', een regelmatig voortschrijden met de tijd suggererend.

6 Het zogenaamde 'stadium' van de ziekte ten tijde van de diagnose of behandeling zal mogelijk niet alleen een afspiegeling van de groeisnelheid en uitbreiding van het gezwel, doch ook van het tumortype, de tumor-gastheer relatie en het tijdsverloop tussen het eerste door de patiënt herkende symptoom of verschijnsel en het tijdstip van diagnose of behandeling. Of de ziekte al dan niet een dodelijke afloop zal hebben, kan niet bepaald worden door 'stadiumindeling' of zelfs niet door 'graad van kwaadaardigheid'. 'Stadium 1' kankers behoeven nog geen vroeg of geneeslijke kankers te zijn.

7 Het indelen in stadia van kankergevallen is in wijde kring ondernomen met het doel groepen van ziektegevallen te verdelen in vergelijkbare ondergroepen voor vergelijkende analyse en beoordeling van behandelingsresultaten. In het in Kopenhagen in 1953 goedgekeurde rapport b.v., werd gesteld dat 'het belangrijkste doel van stadiumindeling is te voorzien in vergelijkbare stadia, teneinde aan de hand hiervan de waarde van verschillende behandelingsmethoden te bepalen'. Echter berust de mogelijkheid om twee verschillende groepen in gelijksoortige ondergroepen voor vergelijking te verdelen op twee voorwaarden, waaraan waarschijnlijk nooit voldaan wordt:

- a. dat criteria voor het onderbrengen in de ondergroepen zo scherp gesteld zijn, dat er nauwelijks misvatting kan bestaan en dat door toepassing van de methode geen extra selectie plaatsvindt;
- b. dat er een gelijkvormigheid is in de gehele oorspronkelijke groep voor die kenmerken, die er niet in werden betrokken, zoals bv. een neiging tot metastasering.

Definitie van de woorden 'stadium' en 'stadiumindeling'

8 De woorden 'stadium' en 'stadiumindeling' suggereren ongelukkigwijze dat er een regelmatige en onontkoombare voortschrijding is met de tijd, wat in vele gevallen niet plaats vindt. Om misvattingen te voorkomen wordt voorgesteld dat het woord 'stadium' gedefinieerd wordt als: 'de herkenbare uitbreiding van de ziekte' op het ogenblik dat de patiënt klinisch wordt onderzocht, en 'stadiumindeling' als de verdeling of classificatie in groepen aan de hand van de graad der herkenbare uitbreiding, volgens een overeengekomen plan.

Doelstellingen van de klinische stadiumindeling

- 9 Het *directe doel* van de stadiumindeling is om een precieze, beknopte beschrijving van de herkenbare uitbreiding der ziekte te vergemakkelijken, zodanig, dat deze gemakkelijk over te dragen is aan anderen of door anderen is na te volgen. Daar zulk een beschrijving objectief is, vergt een overeenstemming over de te bezigen terminologie niet veel offers van een persoonlijke opvatting en moet daarom uitvoerbaar zijn.
- 10 Een *uiteindelijk doel* van 'stadiumindeling' zou kunnen zijn het samenvatten van gevallen met bepaalde gemeenschappelijke kenmerken in groepen met gelijke prognose, of in groepen die een gelijksoortige behandeling behoeven. Maar de beoordeling wat betreft prognose of behandeling wordt ook beïnvloed door persoonlijke klinische ervaring en het subjectieve afwegen van de uitbreiding der ziekte tegen de bestaansduur, biologisch gedrag, leeftijd, hormonale toestand, toegankelijkheid, enz. Een combinatie van gevallen, die voldoet aan de wensen van een bepaalde inrichting, kan door het bestaan van subtiele verschillen in het klinische materiaal, voor een andere onbevredigend zijn. Het is moeilijk overeenstemming te bereiken over combinaties voor internationale toepassing. Maar als de verschillende factoren betreffende uitbreiding van de ziekte nauwkeurig, beknopt en objectief beschreven kunnen worden, kan zonder al te veel moeite elke combinatie worden gemaakt. Voor mededelingen op internationaal niveau moet de internationaal aanvaarde groepering gebruikt worden. Voor speciale studies zouden andere combinaties beschikbaar zijn.

De fundamentele eisen

- 11 De allereerste taak van de clinicus bestaat uit het vormen van een oordeel over de prognose en het nemen van een beslissing over de meest doeltreffende behandelingswijze. Hiervoor is onder meer nodig een objectief vaststellen van de uitbreiding van de ziekte. De meeste nadruk moet daarom vallen op een nauwkeurige en volledige beschrijving van de primaire tumor, de regionale lymfeklieren en de metastasen op afstand.
- 12 Een dergelijke beschrijving voorziet in een basis voor elk soort classificatie of groepsindeling en kan toegepast worden in elk behandelingscentrum. Deze classificatie op grond van beschrijving kan voor klinisch-statistische doeleinden uitgebreid worden, zodat andere factoren, waarvan verwacht kan worden dat zij invloed hebben op prognose of behandeling, mede in rekening worden gebracht.
- 13 Het is ongewenst een classificatie voor te stellen, die zou kunnen leiden tot het beperken van een voortdurende onafhankelijke waarneming of tot het beknotten van de vrijheid in de wijze van weergave of analyse van gegevens, of die moeilijk te veranderen zou zijn. Wat wij behoeven is eenvoudigweg een overeenkomst, voor elke localisatie, over het vastleggen van die nauwkeurige gegevens over de uitbreiding van de

ziekte, die het mogelijk moet maken ingevolge een overeengekomen plan gevallen te combineren en te re-combineren. De voorstellen van de commissie zijn ontworpen om aan deze fundamentele eisen te voldoen.

BESCHRIJVING VAN DE UITBREIDING VAN DE ZIEKTE

Het T.N.M.-systeem

1 'Uitbreiding van de ziekte' is een samenvattende term, die beschouwd kan worden uit 3 componenten te zijn opgebouwd:

- ten eerste: het primaire gezwel aangeduid door de letter T
- ten tweede: de regionale lymfeklieren aangeduid door de letter N
- ten derde: metastasen op afstand aangeduid door de letter M.

2 De beschrijving van de uitbreiding van de ziekte bij elk van deze drie componenten is op zichzelf weer een samengesteld geheel. Beschrijving van de primaire tumor (T) bijvoorbeeld houdt in, dat men rekening moet houden met verscheidene aspecten van de plaatselijke uitbreiding, die in aantal zullen verschillen, afhankelijk van de lokalisatie (b.v. bij de borstklier: huid, spier, borstwand). Met het oog hierop kunnen dergelijke variaties of graden van lokale uitbreiding, uitvoerig beschreven, worden aangeduid door getallen (b.v. T 1, T 2, enz.). Dezelfde procedure kan worden gevolgd voor de bevindingen bij onderzoek van de regionale lymfeklieren en metastasen op afstand.

3 Dit systeem voorziet in een nauwkeurige beschrijving, identificatie en codering van alle verschillende componenten van de klinische uitbreiding van de ziekte. Uit deze elementen (T.N.M.) kan een klinische stadiumindeling worden opgebouwd.

Algemeen geldende regels voor alle lokalisaties van kanker

4 De beschreven methode is voornamelijk bedoeld om toegepast te worden bij gevallen, die nog niet tevoren behandeld werden.

5 Alle onderzochte gevallen moeten, zonder uitzondering, in T, N en M groeperingen ingedeeld worden. Het vaststellen van deze T.N.M.-groepen moet voorafgaan aan elke vorm van behandeling en er mogen later geen veranderingen worden aangebracht. Als onderzoeksmethoden zullen gebruikt worden: algemeen fysisch onderzoek, roentgenonderzoek en onderzoek door middel van instrumentarium voor klinische diagnostiek.

Gegevens die door operatie verkregen zijn mogen niet gebruikt worden. Het is van belang dat bovendien voorzien wordt in de mogelijkheid de bevindingen bij histologisch onderzoek aan te duiden en die gevallen aan te geven waarbij de klinische diagnose en het mee betrokken zijn van de lymfeklieren hierdoor al dan niet bevestigd werden.

6 De voorgestelde methode van beschrijving en classificatie, van toepassing op alle lokalisaties van kanker, maakt gebruik van drie opeenvolgende handelingen:

- ten eerste: het vaststellen van de uitbreiding van de ziekte door gebruik te maken van drie kentekenen:
T - uitbreiding van de primaire tumor
N - toestand van de regionale lymfeklieren en
M - metastasen op afstand.
- ten tweede: het toekennen aan elk van deze componenten van een serie getallen om de graad van uitbreiding of verspreiding aan te geven, b.v. T 1, T 2, enz.
- ten derde: het groeperen van de T.N.M.-aanduidingen in een klein aantal klinische stadia.

Primaire tumor (T)

7 De graad van uitbreiding van de primaire tumor zal door nummers worden aangeduid (T 1, T 2, enz.). Het aantal van deze T-groepen zal afhankelijk zijn van de lokalisatie, maar zal gewoonlijk 4 zijn. Buitendien kan een categorie T 0 gebruikt worden om aan te duiden, dat er klinisch of radiologisch geen verschijnselen van de primaire tumor zijn.

Regionaire lymfeklieren (N)

8 De klinische codering wat betreft de bevindingen in de regionaire lymfeklieren en de metastasen op afstand wordt onafhankelijk van de primaire tumor aangeduid. De graad van uitbreiding in de lymfeklieren moet aangegeven worden met nummers (N 1, N 2, enz.). Het aantal van de N-categorieën zal wisselen naar gelang van de primaire lokalisatie. N 0 zal worden gebruikt om aan te duiden dat er geen regionaire lymfeklieren palpabel zijn. Nx kan worden gebruikt om aan te geven, dat de regionaire lymfeklieren niet voor onderzoek toegankelijk zijn.

Metastasen op afstand (M)

9 Het bestaan van metastasen op afstand wordt aangegeven met de letter M en het ontbreken ervan met M 0. Voor bepaalde lokalisaties kan een aantal speciale groepen (b.v. M 1, M 2, enz.). wenselijk zijn.

Klinische stadiumgroepering

10 Deze methode maakt het mogelijk de verschillende graden van de 3 onderdelen wat betreft hun uitbreiding te combineren tot een internationaal aanvaard aantal klinische stadia. Bovendien heeft de methode verder nog het voordeel dat het aanbrengen van een internationaal aanvaarde wijziging in de stadia op juiste wijze mogelijk is door de T.N.M.-getallen te hergroeperen.

Aanvullende gegevens

11 Behalve een nauwkeurige beschrijving van de uitbreiding der ziekte bij klinisch onderzoek zowel wat betreft de primaire tumor (T), de

regionaire lymfeklieren (N), als metastasen op afstand (M), behoort een uitgebreide klinisch-statistische documentatie van kwaadaardige nieuwvormingen andere gegevens te bevatten waarvan aangetoond is, dat zij het uiteindelijke resultaat beïnvloeden, of die nuttig kunnen zijn bij het stellen van de prognose en het vaststellen van het plan van behandeling, zoals: duur der symptomen, histologisch type, afmetingen van de tumor en leeftijdsgroep.

Aanvullende histologische classificatie

12 Wat betreft de histologische gegevens verdienen de volgende punten de aandacht:

- a. histologische bevindingen mogen de klinische stadiumindeling niet wijzigen,
- b. resultaten van het histologisch onderzoek kunnen worden aangegeven door '+' (histologisch onderzoek positief) en '—' (histologisch onderzoek negatief) toe te voegen aan de verschillende T.N.M.-groepen; b.v. N 0+, N 1—, enz.
- c. de gepreciseerde histologische typering van de tumor moet worden vermeld met het oog op een mogelijke bewerking van het materiaal, bij voorkeur volgens de Histological Nomenclature of Human Tumours, U.I.C.C. Acta, Vol. XIV, No. 3, 1958.

SUMMARY

A clinical stage classification for bronchial carcinoma makes it possible to divide patients into groups that are as homogeneous as possible for the factors that can influence the prognosis. The application of a good stage classification also provides greater reliability of the evaluation of the results of the various methods of treatment. The criteria for such classification should be chosen such that the system can be easily applied by any clinician.

The clinical classifications of bronchial carcinoma found in the literature are based on topographical-anatomical, histological, or clinical criteria. The topographical-anatomical and descriptive criteria include the distinguishing of circumscribed and non-circumscribed forms (Rabin and Neuhof) and of peripheral and central tumours (Tuttle and Womack). Histological criteria are established in the stage classification given by Nickson, Clifton and Selby, who also include many clinical symptoms which indicate mediastinal metastases (N. recurrens paralysis, N. phrenicus paralysis, V. cava sup. syndrome, etc.).

Salzer (1952) was the first to classify consistently the extent and location of the tumour and the degree of extension of lymphatic and haematogenic metastases. A stage classification, however, requires a rational combination of the various degrees of extension of the tumour (local, in the regional lymph glands, and via distant metastases) into a number of clinical stages (Wildner and Huber 1958). The system suggested by Anacker (1955) is based on the assumption that the bronchial carcinomas develop in the vicinity of the ostium of a segmental bronchus, the stages reflecting the spreading of the tumour in the bronchial tree, in the parenchyma of the lung, and via haematogenic and lymphatic metastases. The coupling of the extent of the tumour in the lung and the extent of the lymphatic and haematogenic metastases in our opinion makes this approach too rigid and offers too little opportunity for choice. This objection also holds for the stage classification proposed by Wildner and Huber, in which more or less the same criteria in slightly different combinations are collected to represent stages.

A framework within which it is possible to achieve international agreement on 'some formal plan of clinical description and classification of malignant neoplasms' (Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics, 1959) is found in the T.N.M. system, in which the extension of the tumour is denoted by T 1, T 2, etc., the extent of the regional lymph gland metastases by N 1, N 2, etc., and M represents the presence of distant metastases. On the basis of this system, the

Deutsche Röntgen Gesellschaft in 1958 proposed a stage classification for bronchial carcinoma. Four stages are distinguished. In Stage 1 the tumour is limited to the site of origin or to a segmental bronchus. In Stage 2 the tumour has spread, but without passing beyond the borders of the lobes. In these two stages no metastases are found in tracheobronchial, paratracheal, or para-oesophageal glands. Since it was assumed that metastases of the glands of the hilus are not demonstrable, they were excluded from this stage classification. In Stage 3 the tumour has spread beyond the lung tissue and has affected the main bronchus or caused metastases in tracheobronchial or mediastinal lymph glands. Stage 4 is characterized by further extension of the tumour outside the lung or distant metastases. In this classification, too, the criterion of the extent of the tumour and of the lymphatic and haematogenic metastases are used simultaneously in one stage and, as a consequence, the descriptions of the stages are cumbersome and the daily use of the stage classification impeded.

In establishing the stage classification put forward in this dissertation, which is also based on the principles of the T.N.M. system, we have been influenced by the following considerations:

- a. The presence and extent of metastases determines the prognosis. The localization and extent of the tumour are, in the presence of metastases, of secondary importance.
- b. On the basis of the majority of the data in the literature, which indicate a more favourable prognosis for a peripheral carcinoma as compared to a central carcinoma, it seemed useful to distinguish between the peripheral and central carcinomas. Once metastases have formed, the usefulness of this distinction is obviated.

In the system offered here, Stage 1 is formed by the peripheral, Stage 2 by the central bronchial carcinomas. Stage 3 refers exclusively to a bronchial carcinoma with metastases in the hilus glands, the first lymph gland group to be clinically demonstrable. The determinative factor in Stage 4 is the presence of mediastinal metastases and the penetration of the tumour into surrounding extrapulmonary tissues. The final stage comprises all forms of metastases outside the thoracic cavity.

The advantages of this classification are:

1. The stages are characterized by a concise description;
2. The concepts used are easily defined;
3. Per stage, as few factors as possible are used simultaneously.

In Stages 1 and 2, only the peripheral or central location serves as the determinative factor; in Stage 3 it is the extent of the lymphatic metastases; in Stage 5 the distant metastases. Only in Stage 4 are two criteria combined: in addition to the extent of the lymphatic metastases, it gives the extension of the tumour outside the lung.

A review is given of the lymph glands located in the lungs, the lung hilus, and the mediastinum. According to clinical practice, it is customary to include among the mediastinal lymph glands the mediastinal lymph-gland group of Rouvière and the peritracheal and bifurcation glands from his group of peritracheobronchial glands. Among the hilus glands are included the '*ganglions des pédicules pulmonaires*' of Rouvière and the interlobar glands. Enlarged mediastinal glands can be seen on an antero-posterior x-ray of the thorax if they are sufficiently large. They are sometimes revealed by phlebographic examination of the superior vena cava as an obstruction or a change in the contour of this vein. In some cases investigation of the oesophagus by means of a barium sulphate preparation makes it possible to reveal enlarged mediastinal glands. Mediastinoscopy is an extremely promising new diagnostic method.

Our material comprised 232 patients, 227 of them men and 5 women. The sex distribution in our material is therefore uncommon. The age distribution of our patients does not differ from those found by other investigators in hospitals which apply no selection to admissions. The figures reported for Departments of Surgery show a shift to lower age groups. The older age groups include relatively more patients for whom surgery is not considered.

Our material includes 51.7 % squamous cell carcinomas, 25.9 % large-cell carcinomas, 12.5 % small-cell carcinomas, 4.7 % adenocarcinomas, and 5.2 % unclassified carcinomas.

The localization of the carcinoma in the lung does not differ greatly in our material from the findings of other authors who used unselected case material. The surgical material presented by Bignall and Moon includes remarkably few tumours of the right upper lobe. This might be explained by the fact that enlarged lymph glands in the right hilus and mediastinum are easily observed, with the result that patients with a tumour of the right upper lobe and glandular metastases in the hilus or mediastinum rarely or never reach the Surgical Department. More than 45 % of the patients were treated radiologically and 41 % surgically, 15 % of the latter receiving radiological treatment pre- and/or post-operatively; 13.5 % were not treated. However, a few groups composed on the basis of histological criteria show percentages that in some cases deviate rather markedly from these average figures. In this sense, for example, 66 % of the small-cell carcinomas were treated radiologically, 15 % surgically, and 19 % exclusively symptomatically.

In contradiction to the opinion of Schinz and Zdansky, we were able to prove that enlarged hilus glands can be demonstrated by means of planigraphy of the hilus region in the antero-posterior and/or lateral direction, and that these glands can also be seen, albeit less frequently, on antero-posterior or lateral x-ray pictures of the thorax. With bronchoscopic examination, the hilus glands can be punctured transbronchially,

as a result of which the cause of the enlargement can be established. In our material, the frequency with which lymph gland metastases of tumours of the left lung were demonstrated clinically and radiologically lies much lower than that for tumours of the right lung. This difference is in all probability to be attributed to the difficulty involved in observing enlargement of lymph glands in the left lung hilus: the shadows of the tumour, the lymph glands, the left pulmonary artery, and the heart are superimposed on one another. According to our stage classification, 11.2 % of the patients were in Stage 1, 31.0 % in Stage 2, 16.7 % in Stage 3, 23.2 % in Stage 4, and 18.1 % in Stage 5. According to the D.R.G. classification, these figures are: 22.8 % in Stage 1, 35.8 % in Stage 2, 19.4 % in Stage 4, and 22.0 % in Stage 5.

The patients who were considered clinically to be operable belonged to Stages 1 L, 2 L, and 3 L, and 1 D and 2 D. These stages included 68 % of the squamous cell carcinomas, 68 % of the large-cell carcinomas, and 36 % of the small-cell carcinomas.

Under survival time is understood the time that the patient has been alive from the moment that therapy was initiated or that the decision not to apply therapy was taken. The prognosis of a group of patients is considered more favourable when the chance of an individual from one group to survive an individual from another group is greater than 0.5. Following Kreyberg (1958), four histological types are distinguished: squamous cell carcinoma, large-cell carcinoma, small-cell carcinoma, and adenocarcinoma. The prognosis for small-cell carcinoma is very poor in our material, too: all patients died within two years. The prognosis for squamous cell carcinoma barely differs in our material from that for large-cell carcinoma. The adenocarcinomas differ in the sense that the prognosis is very favourable. An adenocarcinoma was diagnosed in three of the five women in our material. Adenocarcinoma occurs somewhat more frequently among accidentally-diagnosed bronchial carcinomas. Ten of the eleven adenocarcinomas were found in the upper lobes, a finding in agreement with that of Van Rijssel (1956). Statistical analysis of the survival times of our stage-classified material indicates that the prognosis for the peripheral carcinomas without metastases is very significantly more favourable than that for central tumours without metastases. There is no significant difference in prognosis demonstrable between central tumours without hilus gland metastases and tumours with hilus gland metastases. A highly significant difference in prognosis is found between tumours with hilus gland metastases and tumours with mediastinal metastases or penetration outside the lung. There is no difference in prognosis demonstrable between tumours with mediastinal metastases and tumours with distant metastases.

Within the various stages, the influence of the histological type of the tumour on the prognosis could only be investigated for squamous cell

carcinoma and small-cell carcinoma because the number of adenocarcinomas and large-cell carcinomas distributed over the stages was too small. Two deviations from the main body of material were found:

a. for squamous cell carcinoma no significant difference in prognosis was found between peripheral and central tumours without metastases (Stages 1 L and 2 L).

b. for the small-cell carcinomas no significant difference in prognosis was demonstrated between Stages 3 L and 4 L, i.e. between tumours with hilus gland metastases and tumours with mediastinal metastases or extension beyond the borders of the lungs. Apparently, in the group of small-cell carcinomas the process was more advanced than could be diagnosed with the available methods.

Salzer did not find a better prognosis for peripheral carcinomas, and sought the explanation for this fact in a longer silent phase and a greater tendency to the formation of haematogenic metastases. It is rarely known how long a peripheral carcinoma has been present. If more metastases develop in the assumed longer silent phase, the percentage of operable patients with a peripheral tumour should be smaller than the percentage of operable patients with a central tumour. In our material, however, the percentage of operable peripheral tumours is higher. The peripheral tumours also appear to have a lower frequency of hilus gland metastases and an appreciably lower frequency of mediastinal metastases and distant haematogenic metastases than do central tumours. In the patients with accidentally-diagnosed bronchial carcinomas, significantly more peripheral carcinomas were found than in patients with bronchial carcinoma who came for treatment because of complaints. Because of the relatively small number of patients, no conclusions can be drawn concerning a possible influence of lobar localization in the lung on prognosis.

There appears to be a negative correlation between the volume of a tumour and survival time.

In our material no difference in prognosis was found between non-circumscribed and circumscribed squamous cell carcinomas.

РЕЗЮМЕ

Клиническое распределение карцином бронхов имеет целью разделить исследуемых пациентов на группы, которые как можно более однородны в отношении к тем факторам, которые могут оказать влияние на прогноз. Благодаря применению хорошего распределения стадий можно достичь большей надежности при обсуждении результатов различных методов лечения.

Критерии распределения стадий нужно избрать так, чтобы каждый клиницист мог пользоваться этим распределением. Клинические классификации рака бронхов, которые можно найти в литературе, основаны на топографическо-анатомических, гистологических или клинических критериях.

К топографическо-анатомическим и описательным критериям принадлежит различие ограниченных от неограниченных форм (Рабин и Нойгоф) и периферических от центральных опухолей (Туттл и Уомак).

Гистологические критерии применяются в распределении стадий по Никсону, Клиффтону и Селби. Эти авторы в своем распределении стадий пользуются также многими клиническими признаками, указывающие на медиастинальные метастазы (паралич *N. recurrens*, паралич *N. phrenicus*, синдром *V. cava sup.* и т.д.).

Сальцер (1952 г.) был первым, который последовательным образом классифицировал распространенность и местоположение опухоли и степень лимфогенного и кроверодного метастазирования. Однако, о распределении стадий можно говорить лишь в случае толковой комбинации различных степеней распространения опухоли (местного, находящегося в областных лимфатических узлах и вследствие метастазов в отдаленных от первого поражения местах), ведущей к нескольким клиническим стадиям (Вильднер и Хубер, 1958 г.).

Предложения Анаккера (1955 г.) основаны на предположении, что карциномы бронхов возникают недалеко от отверстия сегментного бронха. Стадии отражают распространение опухоли в бронхиальном дереве, в паренхиме легких и путем кроверодного и лимфогенного метастазирования. Соединение распространения опухоли в легком с распространенностью лимфогенного и кроверодного метастазирования отличается тормозящим действием и не дает достаточно возможностей выбора. Эта невыгода также относится к предложению на рас-

пределение стадий по Вильднеру и Хуберу, в котором стадии представляются соединением почти тех же самых критериев на несколько различающиеся комбинации.

Методом, при помощи которого можно осуществить „какой-то формальный план клинического описания и классификации злокачественных опухолей” (Комитет по клинической классификации стадий и прикладной статистике, 1959 г., лит. см. Международный противораковый союз), является система T.N.M. В системе T.N.M. распространение опухоли выражается символом T1, T2 и т.д., распространенность областного метастазирования лимфатических узлов выражается символом N 1, N 2 и т.д., а M указывает на наличие метастазов на расстоянии.

На основании этой системы Германское рентгеновское общество в 1958 году сделало предложения на распределение стадий у рака бронхов. Различают четыре стадии. В первой стадии опухоль ограничивается местом возникновения или сегментным бронхом. Во второй стадии опухоль распространилась, но не выходит за долевые пределы. Опухоль расширяется в долевом бронхе. В этих двух стадиях не оказывается метастазов в трахеобронхиальных, паратрахеальных или параэзофагеальных железах.

Так как метастазов желез корня легкого будто бы нельзя показать, они не играют роли в определении стадии.

В третьей стадии опухоль вышла за пределы легких, поразила главный бронх или дала метастазы в трахеобронхиальных или медиастинальных лимфатических узлах. Четвертая стадия характеризуется более широким распространением вне легкого или метастазами на расстоянии.

Также в этом распределении употребляется критерий расширения опухоли и лимфогенного и кровородного метастазирования одновременно в одной стадии. Описание стадий в связи с этим требует много слов и ежедневное применение распределения стадий затрудняется. В нашем собственном распределении стадий, которое также основано на принципах системы T.N.M., мы исходили из следующих соображений:

а. степень метастазирования определяет прогноз. Локализация и распространенность опухоли имеют второстепенное значение;

б. так как большинство данных из литературы указывает на то, что у периферического рака прогноз благоприятнее, чем у центральной карциномы, мы считали полезным различать периферический и центральный рак. Раз образуются метастазы, то отпадает смысл различения периферической опухоли от центральной.

Первая стадия характеризуется периферическим раком бронхов, второй стадия характеризуется центральным раком брон-

хов. В третьей стадии речь идет только о раке бронхов с метастазами в железах корня легкого, первой станции лимфатических узлов, которая клинически доказуема. Четвертый стадий определяется наличием медиастинальных метастазов и расрастанием опухоли в окружающих тканях вне легких. Последний стадий определяется любой формой метастазирования вне грудной полости. Выгоды нашего распределения:

1. стадии характеризуются кратким описанием,
2. употребляемые понятия определимы большой точностью,
3. в каждой стадии употребляется возможно меньше факторов одновременно.

В первом и втором стадиях определяющим фактором является лишь периферическое или центральное местоположение, в третьей стадии распространенность лимфогенного метастазирования, в пятой стадии метастазирование на расстоянии. Только в четвертой стадии являются критерием и распространенность лимфогенного метастазирования, и расрастание опухоли.

В дальнейшем дается обзор лимфатических узлов, имеющих-ся в легких, в корне легкого и в средостении. В клинике к медиастинальным лимфатическим узлам обычно причисляют медиастинальную группу лимфатических узлов по Рувьеру и перитрахеальные и бифуркационные железы из его группы перитрахеобронхиальных желез. К железам гилуса принадлежат „лимфатические узлы корня легкого” по Рувьеру и междолевые железы.

Увеличенные медиастинальные железы видимы на поперечном снимке грудной клетки, когда они достаточно большие. Иногда показываются при венографическом исследовании верхней полой вены замыканием или контуроизменением этой вены. В некоторых случаях и исследование пищевода с помощью каши сернокислого бария обнаруживает увеличенные медиастинальные железы. Путем бронхоскопического исследования можно указать, перебрались ли медиастинальные метастазы на стенку трахеи. Медиастиноскопия — многообещающий новый диагностический метод.

Собственный материал состоит из 232 пациентов, т.е. 227 мужчин и 5 женщин. В этом отношении состав нашего материала необыкновенный. Разделение наших пациентов по возрасту не различается от найденного другими деления в клиниках, где не произошла селекция при приеме. Цифры из хирургических клиник указывают тенденцию к увеличению числа более молодых пациентов. В группах более высокого возраста имеется относительно больше неоперируемых пациентов.

Наш материал составлен из 51,7 % плоскоклеточных карцином, 25,9 % малоклеточных карцином, 12,5 % крупноклеточных

карцином, 4,7 % железистых карцином и 5,2 % неклассифицированных карцином.

Местоположение рака в легком у нашего материала в основном не различается от местоположения, которое нашли и другие авторы, не обладающие селективным материалом. В хирургическом материале Бигналла и Муна имеется очень мало опухолей в правой верхней доле. Это можно было бы объяснить хорошей видимостью увеличенных лимфатических узлов в правом гилусе и средостении, благодаря чему пациенты с опухолью правой верхней доли и метастазами желез в корне легкого или средостении не или редко поступают в хирургическую клинику.

Свыше 54 % из пациентов лечилось радиотерапевтически, 41 % хирургически; из них 15 % с до- и/или послеоперативным облучением, 13,5 % не подверглось лечению. В некоторых составленных по гистологическим критериям группах однако видим процентные отношения, которые иногда довольно сильно различаются от вышеупомянутых средних чисел. Например, из пациентов с малоклеточными карциномами подверглось 66 % облучению, 15 % операции и 19 % исключительно симптоматическому лечению.

В противоречии со мнением Шинца и Зданского мы установили, что увеличенные железы корня легкого можно показать путем планиграфии области гилуса в поперечном и/или продольном направлении, а те же железы могут быть видимы, хоть и менее часто, и на снимках грудной клетки.

При бронхоскопическом исследовании можно железы корня легкого пунктировать трансбронхиально, благодаря чему можно определить причину увеличения. У нашего материала оказывается, что у опухолей левого легкого гораздо реже представляется возможность указать клинико-рентгенологические метастазы лимфатических узлов, чем у опухолей правого легкого. Эта разница вероятно объясняется плохой видимостью увеличения лимфатических узлов в корне левого легкого. Тени опухоли, лимфатических узлов, артерии левого легкого и сердца проектируются ведь одна через другую. Согласно нашему собственному распределению стадий находилось 11,2 % из пациентов в первой стадии, 31,0 % во второй стадии, 16,7 % в третьей стадии, 23,2 % в четвертой стадии, 18,1 % в пятой стадии. Согласно распределению D.R.G. эти цифры равняются: 22,8 % в первой стадии, 35,8 % во второй стадии, 19,4 % в третьей стадии, 22,0 % в четвертой стадии. Клинически оперируемые пациенты находятся в стадиях 1 L, 2 L и 3 L, относительно 1 D и 2 D. В этих стадиях находится 68 % из плоскоклеточных карцином, 68 % из крупноклеточных карцином и 36 % из малоклеточных карцином.

Сроком переживания считается время, в продолжение которого пациент остается в живых с момента начала лечения или с момента решения не лечить его.

Прогноз группы пациентов считается более благоприятным, если возможность, что пациент из одной группы переживет пациента из другой группы, больше 0,5.

По примеру Крейберга (1958 г.) различаются четыре гистологических типа: плоскоклеточный рак, крупноклеточный рак, малоклеточный рак и железистый рак.

Прогноз малоклеточного рака в нашем материале, как и в материале других, очень плох: в течение двух лет умерли все пациенты.

Прогноз плоскоклеточного рака в нашем материале почти не различается от прогноза крупноклеточного рака.

Железистые карциномы отличаются очень благоприятным прогнозом. У трех из пяти женщин в нашем материале был обнаружен железистый рак. Железистый рак несколько чаще встречается у случайно обнаруженных карцином бронхов. Десять из одиннадцати железистых карцином обнаружили в верхних долях; это также наблюдалось Ван Рейсселом (1956 г.).

При статистической обработке сроков переживания нашего подразделенного на стадии материала оказываются, что прогноз периферических карцином без метастазов значительно благоприятнее прогноза центральных опухолей без метастазов. Нельзя указать значительной разницы между прогнозом центральных опухолей без метастаза желез корня легкого и прогнозом центральных опухолей с метастазами желез корня легкого.

Можно указать очень значительную разницу между прогнозом опухолей с метастазами желез корня легкого и прогнозом опухолей с медиастинальными метастазами или с расрастанием вне легких. Нельзя указать разницы между прогнозом опухолей с медиастинальными метастазами и прогнозом опухолей с метастазами на расстоянии.

В различных стадиях влияние гистологического типа опухоли можно было проверить на плоскоклеточном раке и малоклеточном раке, так как количество распределенных по стадиям аденокарцином и крупноклеточных карцином слишком незначительное. Нашлись два изменения всего материала:

а. у плоскоклеточных карцином не оказывается существенной разницы между прогнозом периферических и прогнозом центральных опухолей без метастазов (стадий 1 L и 2 L);

б. у малоклеточных карцином нельзя указать существенной разницы между прогнозом стадия 3 L и прогнозом стадия 4 L, т.е. между прогнозом опухолей с метастазами желез корня легкого и прогнозом опухолей с медиастинальными метастазами

или расрастанием опухоли вне пределов легких. По-видимому, в группе малоклеточных карцином процесс развивался в большей степени, чем можно было установить примененными диагностическими средствами.

Сальцер не нашел лучшего прогноза периферической карциномы и искал объяснение этого факта в более длительной немой фазе и большей склонности к образованию кровородных метастазов. Редко знают, как давно существует периферическая карцинома. Если в предположенной более длительной немой фазе возникает больше метастазов, то процентное отношение оперируемых пациентов с периферической опухолью должно быть меньше по сравнению с процентным отношением оперируемых пациентов с центральной опухолью. Однако, в нашем материале процентное отношение оперируемых периферических карцином больше. Оказывается также, что у периферических опухолей менее часто метастазы желез корня легкого и гораздо менее часто медиастинальные метастазы и метастазы на расстоянии, чем у центральных опухолей.

У пациентов с обнаруженными случайно карциномами бронхов находится значительно больше периферических карцином, чем у пациентов с раком бронхов, которые из-за жалоб подвергались лечению.

В связи с относительно небольшим числом пациентов нельзя сказать ничего конкретного о возможном влиянии долевой локализации в легком на прогноз.

Оказывается, что имеется отрицательная корреляция между объемом опухоли и сроком переживания.

В нашем материале мы не нашли разницы между прогнозом неограниченных и прогнозом ограниченных плоскоклеточных карцином.

